

**PANKREASFUNKTION UND -MORPHOLOGIE
BEI PARTIELL PANKREATEKTOMIERTEN HUNDEN
UNTER BERÜCKSICHTIGUNG VERSCHIEDENER
EXOKRINER DRAINAGETECHNIKEN:
SEKRETABLEITUNG INS DUODENUM, IN DEN MAGEN
ODER FREI IN DIE PERITONEALHÖHLE**

KARIN MEIER

Aus dem Institut für Experimentelle Chirurgie der
Medizinischen Fakultät der Technischen Universität
München

Direktor: Prof. Dr. med. G. Blümel

Angefertigt unter der Leitung von
Priv. Doz. Dr. med. vet. Dr. med. habil. W. Erhardt

Vorgelegt über den Lehrstuhl für Allgemeine
Pathologie und Neuropathologie der Tierärztlichen
Fakultät München

Vorstand: Prof. Dr. med. vet. E. Dahme

Pankreasfunktion und -Morphologie bei partiell
pankreatektomierten Hunden unter Berücksichtigung
verschiedener exokriner Drainagetechniken:
Sekretableitung ins Duodenum, in den Magen oder
frei in die Peritonealhöhle

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Karin Meier
aus
Laufen

München 1986

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker

Referent: Prof. Dr. E. Dahme

Korreferent: Prof. Dr. F. Sinowatz

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	1
II.	Die Entwicklung der deutschen Literatur	10
1.1.	Die deutsche Literatur im Mittelalter	10
1.2.	Die deutsche Literatur in der Renaissance	15
1.3.	Die deutsche Literatur in der Barockzeit	20
1.4.	Die deutsche Literatur in der Aufklärung	25
1.5.	Die deutsche Literatur in der Romantik	30
1.6.	Die deutsche Literatur in der Biedermeierzeit	35
1.7.	Die deutsche Literatur in der Realismuszeit	40
1.8.	Die deutsche Literatur in der Moderne	45
III.	Die deutsche Literatur im Ausland	50
3.1.	Die deutsche Literatur in Frankreich	50
3.2.	Die deutsche Literatur in England	55
3.3.	Die deutsche Literatur in Italien	60
3.4.	Die deutsche Literatur in Spanien	65
3.5.	Die deutsche Literatur in Portugal	70
3.6.	Die deutsche Literatur in Griechenland	75
3.7.	Die deutsche Literatur in Russland	80
3.8.	Die deutsche Literatur in Amerika	85
IV.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	90
4.1.	Die deutsche Literatur in der DDR	90
4.2.	Die deutsche Literatur in der BRD	95
4.3.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	100
4.4.	Die deutsche Literatur in der DDR	105
4.5.	Die deutsche Literatur in der BRD	110
4.6.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	115
4.7.	Die deutsche Literatur in der DDR	120
4.8.	Die deutsche Literatur in der BRD	125
4.9.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	130
4.10.	Die deutsche Literatur in der DDR	135
4.11.	Die deutsche Literatur in der BRD	140
4.12.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	145
4.13.	Die deutsche Literatur in der DDR	150
4.14.	Die deutsche Literatur in der BRD	155
4.15.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	160
4.16.	Die deutsche Literatur in der DDR	165
4.17.	Die deutsche Literatur in der BRD	170
4.18.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	175
4.19.	Die deutsche Literatur in der DDR	180
4.20.	Die deutsche Literatur in der BRD	185
4.21.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	190
4.22.	Die deutsche Literatur in der DDR	195
4.23.	Die deutsche Literatur in der BRD	200
4.24.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	205
4.25.	Die deutsche Literatur in der DDR	210
4.26.	Die deutsche Literatur in der BRD	215
4.27.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	220
4.28.	Die deutsche Literatur in der DDR	225
4.29.	Die deutsche Literatur in der BRD	230
4.30.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	235
4.31.	Die deutsche Literatur in der DDR	240
4.32.	Die deutsche Literatur in der BRD	245
4.33.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	250
4.34.	Die deutsche Literatur in der DDR	255
4.35.	Die deutsche Literatur in der BRD	260
4.36.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	265
4.37.	Die deutsche Literatur in der DDR	270
4.38.	Die deutsche Literatur in der BRD	275
4.39.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	280
4.40.	Die deutsche Literatur in der DDR	285
4.41.	Die deutsche Literatur in der BRD	290
4.42.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	295
4.43.	Die deutsche Literatur in der DDR	300
4.44.	Die deutsche Literatur in der BRD	305
4.45.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	310
4.46.	Die deutsche Literatur in der DDR	315
4.47.	Die deutsche Literatur in der BRD	320
4.48.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	325
4.49.	Die deutsche Literatur in der DDR	330
4.50.	Die deutsche Literatur in der BRD	335
4.51.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	340
4.52.	Die deutsche Literatur in der DDR	345
4.53.	Die deutsche Literatur in der BRD	350
4.54.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	355
4.55.	Die deutsche Literatur in der DDR	360
4.56.	Die deutsche Literatur in der BRD	365
4.57.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	370
4.58.	Die deutsche Literatur in der DDR	375
4.59.	Die deutsche Literatur in der BRD	380
4.60.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	385
4.61.	Die deutsche Literatur in der DDR	390
4.62.	Die deutsche Literatur in der BRD	395
4.63.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	400
4.64.	Die deutsche Literatur in der DDR	405
4.65.	Die deutsche Literatur in der BRD	410
4.66.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	415
4.67.	Die deutsche Literatur in der DDR	420
4.68.	Die deutsche Literatur in der BRD	425
4.69.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	430
4.70.	Die deutsche Literatur in der DDR	435
4.71.	Die deutsche Literatur in der BRD	440
4.72.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	445
4.73.	Die deutsche Literatur in der DDR	450
4.74.	Die deutsche Literatur in der BRD	455
4.75.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	460
4.76.	Die deutsche Literatur in der DDR	465
4.77.	Die deutsche Literatur in der BRD	470
4.78.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	475
4.79.	Die deutsche Literatur in der DDR	480
4.80.	Die deutsche Literatur in der BRD	485
4.81.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	490
4.82.	Die deutsche Literatur in der DDR	495
4.83.	Die deutsche Literatur in der BRD	500
4.84.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	505
4.85.	Die deutsche Literatur in der DDR	510
4.86.	Die deutsche Literatur in der BRD	515
4.87.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	520
4.88.	Die deutsche Literatur in der DDR	525
4.89.	Die deutsche Literatur in der BRD	530
4.90.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	535
4.91.	Die deutsche Literatur in der DDR	540
4.92.	Die deutsche Literatur in der BRD	545
4.93.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	550
4.94.	Die deutsche Literatur in der DDR	555
4.95.	Die deutsche Literatur in der BRD	560
4.96.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	565
4.97.	Die deutsche Literatur in der DDR	570
4.98.	Die deutsche Literatur in der BRD	575
4.99.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	580
5.	Die deutsche Literatur in der Gegenwart	585
5.1.	Die deutsche Literatur in der DDR	585
5.2.	Die deutsche Literatur in der BRD	590
5.3.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	595
5.4.	Die deutsche Literatur in der DDR	600
5.5.	Die deutsche Literatur in der BRD	605
5.6.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	610
5.7.	Die deutsche Literatur in der DDR	615
5.8.	Die deutsche Literatur in der BRD	620
5.9.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	625
5.10.	Die deutsche Literatur in der DDR	630
5.11.	Die deutsche Literatur in der BRD	635
5.12.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	640
5.13.	Die deutsche Literatur in der DDR	645
5.14.	Die deutsche Literatur in der BRD	650
5.15.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	655
5.16.	Die deutsche Literatur in der DDR	660
5.17.	Die deutsche Literatur in der BRD	665
5.18.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	670
5.19.	Die deutsche Literatur in der DDR	675
5.20.	Die deutsche Literatur in der BRD	680
5.21.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	685
5.22.	Die deutsche Literatur in der DDR	690
5.23.	Die deutsche Literatur in der BRD	695
5.24.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	700
5.25.	Die deutsche Literatur in der DDR	705
5.26.	Die deutsche Literatur in der BRD	710
5.27.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	715
5.28.	Die deutsche Literatur in der DDR	720
5.29.	Die deutsche Literatur in der BRD	725
5.30.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	730
5.31.	Die deutsche Literatur in der DDR	735
5.32.	Die deutsche Literatur in der BRD	740
5.33.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	745
5.34.	Die deutsche Literatur in der DDR	750
5.35.	Die deutsche Literatur in der BRD	755
5.36.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	760
5.37.	Die deutsche Literatur in der DDR	765
5.38.	Die deutsche Literatur in der BRD	770
5.39.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	775
5.40.	Die deutsche Literatur in der DDR	780
5.41.	Die deutsche Literatur in der BRD	785
5.42.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	790
5.43.	Die deutsche Literatur in der DDR	795
5.44.	Die deutsche Literatur in der BRD	800
5.45.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	805
5.46.	Die deutsche Literatur in der DDR	810
5.47.	Die deutsche Literatur in der BRD	815
5.48.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	820
5.49.	Die deutsche Literatur in der DDR	825
5.50.	Die deutsche Literatur in der BRD	830
5.51.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	835
5.52.	Die deutsche Literatur in der DDR	840
5.53.	Die deutsche Literatur in der BRD	845
5.54.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	850
5.55.	Die deutsche Literatur in der DDR	855
5.56.	Die deutsche Literatur in der BRD	860
5.57.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	865
5.58.	Die deutsche Literatur in der DDR	870
5.59.	Die deutsche Literatur in der BRD	875
5.60.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	880
5.61.	Die deutsche Literatur in der DDR	885
5.62.	Die deutsche Literatur in der BRD	890
5.63.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	895
5.64.	Die deutsche Literatur in der DDR	900
5.65.	Die deutsche Literatur in der BRD	905
5.66.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	910
5.67.	Die deutsche Literatur in der DDR	915
5.68.	Die deutsche Literatur in der BRD	920
5.69.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	925
5.70.	Die deutsche Literatur in der DDR	930
5.71.	Die deutsche Literatur in der BRD	935
5.72.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	940
5.73.	Die deutsche Literatur in der DDR	945
5.74.	Die deutsche Literatur in der BRD	950
5.75.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	955
5.76.	Die deutsche Literatur in der DDR	960
5.77.	Die deutsche Literatur in der BRD	965
5.78.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	970
5.79.	Die deutsche Literatur in der DDR	975
5.80.	Die deutsche Literatur in der BRD	980
5.81.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	985
5.82.	Die deutsche Literatur in der DDR	990
5.83.	Die deutsche Literatur in der BRD	995
5.84.	Die deutsche Literatur in der Bundesrepublik	1000

für meine Eltern

Inhaltsangabe:

	Seite
1. <u>Einleitung</u>	1
2. <u>Schrifttum</u>	4
2.1. <u>Entwicklung der Pankreastransplantation bis 1977</u>	4
2.2. <u>Klinische Pankreastransplantation seit 1977</u>	7
2.2.1. Drainagetechniken	7
2.2.2. Pankreastransplantation im Zusammenhang mit Nierentransplantationen	10
2.3. <u>Inselzelltransplantation</u>	12
2.4. <u>Anatomie des Hundepankreas</u>	14
2.5. <u>Histologie des Pankreas</u>	18
2.6. <u>Funktionen des Pankreas</u>	20
3. <u>Eigene Untersuchungen</u>	22
3.1. <u>Zielsetzung der eigenen Untersuchungen</u>	23
3.2. <u>Material und Methoden</u>	24
3.2.1. Versuchstiere	24
3.2.2. Haltungsbedingungen	24
3.2.3. Untersuchte Parameter	25
3.2.4. Versuchsplan	26
3.2.5. Versuchsdurchführung	28
3.2.5.1. Narkose	28
3.2.5.2. Allgemeine Operationstechnik	29
3.2.5.3. Spezielle Operationstechnik	30
3.2.5.3.1. Gruppe 1: PPx-R	30
3.2.5.3.2. Gruppe 2: PPx-M	31
3.2.5.3.3. Gruppe 3: PPx-L	32

	Seite
3.2.5.4. Postoperative Therapie	32
3.2.5.5. Belastungstests	33
3.2.6. Untersuchungsmethoden	34
3.2.6.1. Glucosebestimmung	34
3.2.6.2. Insulin- und Glucagonbestimmung	35
3.2.6.3. Bestimmung der übrigen Blutparameter	35
3.2.6.4. Argininbelastungstest	36
3.2.6.5. Glucosetoleranztest	36
3.2.6.6. Histologie	37
3.2.6.6.1. Lichtmikroskopie	37
3.2.6.6.2. Transmissions-Elektronenmikroskopie	37
3.2.6.6.2. Raster-Elektronenmikroskopie	38
3.2.7. Statistische Berechnung	39
4. <u>Ergebnisse</u>	40
4.1. <u>Klinischer Verlauf</u>	40
4.1.1. Gruppe 1: PPx-R	40
4.1.2. Gruppe 2: PPx-M	40
4.1.3. Gruppe 3: PPx-L	41
4.1.4. Zusammenfassung des klinischen Verlaufs	44
4.2. <u>Exokrine Pankreasfunktion</u>	45
4.2.1. Gruppe 1: PPx-R	45
4.2.2. Gruppe 2: PPx-M	46
4.2.3. Gruppe 3: PPx-L	46
4.2.4. Zusammenfassung der exokrinen Pankreasfunktion	50
4.3. <u>Endokrine Pankreasfunktion</u>	51
4.3.1. Glucosespiegel der ersten 14 Tage	51
4.3.2. Glucosetoleranztests	53

	Seite
4.3.2.1. 1. IVGTT	53
4.3.2.2. 2. IVGTT	54
4.3.2.3. 3. IVGTT	54
4.3.2.4. K-Wert	59
4.3.2.5. OGTT	62
4.3.2.6. Glucosetoleranz der Gruppe 1: PPx-R	64
4.3.2.7. Glucosetoleranz der Gruppe 2: PPx-M	64
4.3.2.8. Glucosetoleranz der Gruppe 3: PPx-L	66
4.3.4. Zusammenfassung der endokrinen Funktion	67
 4.4. <u>Histologische Ergebnisse</u>	 68
4.4.1. Gruppe 1: PPx-R	68
4.4.2. Gruppe 2: PPx-M	71
4.4.3. Gruppe 3: PPx-L	76
4.4.4. Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse	84
 5. <u>Diskussion</u>	 85
 6. <u>Zusammenfassung</u>	 90
 7. <u>Literaturverzeichnis</u>	 92
 8. <u>Abkürzungstabelle</u>	 108

Ziel dieser Arbeit ist es, im Rahmen dieses Projektes, verschiedene Drainageformen des Pankreasganges, in das Duodenum, in den Magen oder frei in die Peritonealhöhle, bei partiell pankreatektomierten Hunden, also bei portalem Blutabfluß, zu vergleichen und deren Einfluß auf den postoperativen Verlauf, die endo- und exokrine Pankreasfunktion sowie auf die Morphologie des Restpankreas zu untersuchen.

2. Schrifttum

2.1. Entwicklung der Pankreastransplantation bis 1977

Joseph von Mering und Oskar Minkowski (85, 88) konnten bei ihren experimentellen Studien 1889 einen Zusammenhang zwischen Diabetes Mellitus und dem Pankreas herstellen: die Extirpation des Pankreas führte zu Diabetes.

Weitere experimentelle Studien forcierten die Suche nach einem natürlichen Pankreasextrakt zur Reduzierung der Hyperglykämie, der schließlich 1921 von Banting und Best (5) entdeckt wurde: Insulin.

Obwohl die Lebenserwartung von Diabetikern durch exogen zugeführtes Insulin erheblich angestiegen ist, blieb die Morbidität und Letalität dieser Erkrankung sehr hoch.

Sie wird heute vor allen Dingen durch die Spätkomplikationen der diabetischen Angiopathien bestimmt.

Durch exogen zugeführtes Insulin kann beim Insulinmangeldiabetes eine strikte, permanente Normoglykämie nicht erreicht werden, die zur Verhinderung der diabetischen Folgeerkrankungen nötig ist.

In den 20er Jahren wurden vor allem in Frankreich experimentelle Pankreastransplantationen durchgeführt, wobei die vaskulären Verbindungen über Kanülen hergestellt wurden (27, 38, 49).

Bottin (14) gelang schließlich 1936 eine Allotransplantation des Pankreas bei einem Hund, der 7 Tage überlebte.

Reemtsma et al. (102) transplantierten 1963 ein Pankreassegment an die Femoralgefäße eines Hundes, dessen endokrine Funktion 2 Wochen erhalten blieb.

Die erste menschliche Pankreastransplantation wurde im Dezember 1966 von Kelly und Mitarbeitern (57) durchgeführt: eine segmentale Pankreastransplantation (Pankreaskörper und -schwanz) in die Fossa iliaca mit

simultaner Nierentransplantation. Der Hauptausführungsgang wurde ligiert und das Gewebe zusätzlich mit Cobalt 60 bestrahlt.

Nach 6 Tagen mußte die exogene Insulintherapie wieder aufgenommen werden, nach 2 Monaten wurden beide Transplantate entfernt, kurz darauf starb der Patient.

1967 übernahmen Lillehei et al. (77) eine Transplantationstechnik, die 1966 von Largiader et al. (73) erfolgreich beim Hund erprobt worden war: das gesamte Pankreas wurde mit begleitendem Duodenalsegment verpflanzt.

Während das orale Ende des Duodenums übernährt wurde, anastomosierte man das aborale Lumen mit dem Jejunum in einer Roux-Y-Technik, so daß das exokrine Sekret wieder in den Darm drainierte.

10 solcher pancreatico-duodenalen Allotransplantationen führten Lillehei et al. (77) zwischen 1966 und 1970 bei Diabetikern mit terminaler Niereninsuffizienz durch, 9 Patienten wurde simultan eine neue Niere transplantiert. Zum Zeitpunkt der Veröffentlichung (1970) lebten nur noch 2 Patienten.

Auch die Gruppen um Conolly (23) und Largiader (75) konnten mit dieser Methode keine Langzeiterfolge erzielen.

Ein Hauptproblem dieser Transplantationstechnik waren duodenale Anastomosenlecks mit Fistelbildung, Abszessen und nachfolgender Sepsis.

Insgesamt wurden bis 1977 weltweit 60 Transplantationen des gesamten Pankreas durchgeführt, mit einer einjährigen Überlebensrate der Transplantate von 3% und der Patienten von 39% (125).

Gliedmann und Mitarbeiter (42, 43) verpflanzten ab 1971 segmentale Transplantate (Pankreaskörper und -schwanz) ohne Duodenum und drainierten den Ausführungsgang in den Ureter. Mit Ausnahme eines 4 Jahre funktionsfähigen Transplantats, waren die Ergebnisse zwar auch hier enttäuschend, die Transplantationstechnik war aber wesentlich vereinfacht worden.

Pankreaskörper und -schwanz enthalten eine ausreichende Menge an Langerhans'schen Inseln und haben eine separate Blutversorgung über die Milzgefäße.

Extirpation und Revaskularisation gestalten sich hierbei einfacher als bei den zuvor angewandten Methoden.

Dubernard et al. (28) führten 1977 die Technik der Okklusion des gesamten Pankreasgangsystems mit dem Latex Polymer Neopren ein.

Erste klinische Erfahrungen mit dieser Methode sammelten Little et al. (78) bei Patienten mit chronischer Pankreatitis.

Als wichtigster Vorteil dieser Methode wurde die exokrine Atrophie bei Erhaltung des endokrinen Anteils gesehen.

Die Einführung der segmentalen Pankreastransplantation, statt der Verpflanzung des ganzen Organs, führte zu einem Wiederaufleben des Interesses an der klinischen Durchführung der Pankreastransplantation, wobei Ductusobliteration und andere Methoden zur Handhabung der exokrinen Sekretion angewandt wurden. Die Anzahl der Pankreastransplantationen stieg steil an (125).

2.2. Klinische Pankreastreansplantation seit 1977

Die Transplantat- und Patientenüberlebensraten haben sich seit 1977 signifikant erhöht, wobei nochmals eine klinische Verbesserung der Ergebnisse in den Jahren 1983 und 1984 festzustellen ist.

Die folgenden Zahlen werden dem "Clinical Pancreas and Transplant Registry Report" (125) von 1985 entnommen.

Danach wurden zwischen 1977 und 1984 insgesamt 425 Pankreastreansplantationen durchgeführt. 297 Patienten sind am Leben, 131 mit funktionierendem Transplantat, 54 davon seit über einem Jahr:

Zeitraum	Anzahl		1-Jahr-Überlebensrate	
	Transpl.	Pat.	Transpl.	Pat.
1966 - 77	60	56	3%	39%
1977 - 82	205	192	20%	72%
1982 - 84	217	205	38%	77%

Die segmentale Pankreastreansplantation mit Anastomose von Milzarterie und -vene des Spenderorgans an die Iliacalgefäße des Empfängers ist heute am weitesten verbreitet (284 von 337 Transplantaten bis 1983 (121)).

2.2.1. Drainagetechniken

Hinsichtlich der Drainage des Gangsystems sind unterschiedliche Techniken entwickelt worden, deren Bewertung oft noch umstritten ist.

Die am häufigsten angewandte Methode, bei 56% aller klinischen Transplantationen (125), ist die Injektion des Gangsystems mit synthetischen Polymeren, wie sie 1977 von Dubernard und Mitarbeitern (28) eingeführt wurde.

Nach Ansicht der Autoren führt die Ductusokklusion zu einer Fibrose der Acinzellen bei Erhaltung der Langerhans'schen Inseln.

Klinische segmentale Pankreastransplantation von Land und Mitarbeitern (71), die das Gangsystem mit Ethibloc obliterierten, führten zu einer hohen Komplikationsrate: 8 von 15 Patienten litten an Pankreasfisteln oder Sekretansammlungen im peripankreatischen Gewebe.

In Tierversuchen konnten verschiedene Gruppen (28, 37, 39, 132) eine normale histologische Struktur des endokrinen Anteils noch nach 2 Jahren nachweisen, während andere (8, 45, 80) schwere Fibrosen unter Schädigung der Inselzellen beschrieben.

Bis jetzt gibt es keine histologischen Langzeituntersuchungen beim Menschen, so daß dieses Verfahren umstritten ist.

Die einfachste Methode, die exokrine Sekretion des Pankreas auszuschalten, ist die Ligatur des Ductus pancreaticus. Theoretisch kommt es auch hier zu einer selektiven Atrophie exokrinen Gewebes.

Ein schwerwiegender Nachteil dieser Technik sind akute und chronische Reaktionen des Pankreas, die auch auf die Inseln übergreifen (52, 101, 127). Außerdem ist die absolute Blockierung der exokrinen Sekretion nicht sicher (15, 16, 47), wodurch lokale Reaktionen provoziert werden können.

Diese Methode wird heute kaum mehr angewandt.

In experimentellen Studien am Schwein (65), an Hunden (11, 12, 66, 116) und Ratten (106) zeigte sich, daß das Pankreassekret in der Peritonealhöhle komplikationslos resorbiert wird.

Beim Menschen ist die freie Ductusdrainage in die Peritonealhöhle jedoch meist mit schweren Komplikationen wie Peritonitis und Ascites verbunden (115, 116), so daß auch von dieser Methode zunehmend Abstand genommen wurde.

Aus diesem Grund kehrt man heute wieder zur Technik der Ableitung der exkretorischen Sekretion in ein Hohlorgan zurück, wie es Gliedmann et al. (42) 1971 einführten.

Von Groth und Mitarbeitern (47, 48) wird das Pankreassekret in eine isolierte Roux-Y-Jejunumschlinge abgeleitet, während die Gruppen um Sollinger (110, 111) und Gil-Vernet (41) die Drainage in die ableitenden Harnwege vorziehen, in Form einer Pancreatico-Cystotomie bzw. einer Pancreatico-Pyelostomie.

Als weiteren Weg der Sekretableitung beschreiben Calne (18) und Calne und Brons (19) die Ductusdrainage in den Magen, nach paratoper Transplantation eines Pankreassegments an die Milzgefäße des Empfängers.

7 von 8 auf diese Weise transplantierten Allotransplantaten sind derzeit funktionsfähig, und es bestehen keine Probleme von Seiten der Magen-anastomose (19).

Differenzierung der Transplantationsergebnisse nach der Technik der Ductusbehandlung (125):

Anzahl Transpl. Pat.		Ductusbehandlung	1-Jahr-Überleb.rate Transpl. Pat.	
119	109	Drain.i.d.Darm	40%	78%
36	35	Drain.i.d.Harnwege	30%	67%
235	222	Inj.eines Polymers	26%	75%
19	19	offene Drain.i.p.	16%	62%
11	10	Ductusligatur	0%	80%

2.2.2. Pankreastransplantation im Zusammenhang mit Nierentransplantationen

Während bei Nierentransplantationen 2-Jahres-Überlebensraten von 83% für das Transplantat und von 89% für den Patienten erzielt werden konnten (96), sind die Erfolgsquoten bei Pankreastransplantationen wesentlich geringer. Die Morbidität bei einer kombinierten Pankreas- und Nierentransplantation ist höher als bei alleiniger Nierentransplantation (84).

Es stellt sich also vor einer mit größerem Risiko behafteten Pankreastransplantation die Frage: Wiegen die Vorteile einer Korrektur der gestörten endokrinen Funktion die Schädigung durch langzeitige Immunsuppression auf?

Die Tatsache, daß Immunsuppressiva ohnehin für die Erhaltung der Niere verabreicht werden müssen, lassen die kombinierte Transplantation beider Organe vorteilhaft erscheinen (84, 87, 128).

Die Ansichten über den optimalen Zeitpunkt einer Pankreastransplantation sind unterschiedlich (125):

Anzahl Transpl. Pat.		Transplantationsart	1-Jahr-Überleb. rate Transpl. Pat.	
238	235	Pankreas und Niere	31%	67%
95	83	Pankreas nach Niere	26%	85%
88	78	Pankreas alleine	24%	83%
2	2	Pankreas vor Niere	0%	100%

Erste klinische Erfahrungen mit kombinierten Pankreas- und Nierentransplantationen (77) waren durch hohe Morbidität und Letalität gekennzeichnet, so daß man von der gleichzeitigen Transplantation beider Organe absah.

Trotz verbesserter Ergebnisse bei Pankreastransplantationen in den späten 70er Jahren, erachtet die Minnesota Gruppe um Sutherland und Najarian heute die simultane Transplantation von Niere und Pankreas als

zu gefährlich.

Pankreassegmente werden bei Patienten verpflanzt, die eine erfolgreiche Nierentransplantation hinter sich haben (115).

Eine Gefährdung der transplantierten Niere durch das Pankreastransplantat kann dabei nicht festgestellt werden (84).

Daneben werden von der obengenannten Gruppe seit 1980 auch diejenigen nichturämischen Patienten zur Transplantation zugelassen, deren Spätkomplikationen schwerer sind oder voraussichtlich werden, als die potentiellen Nebeneffekte der Immunsuppression (124).

Die meisten europäischen Transplantationszentren ziehen die kombinierte Transplantation von Niere und Pankreas vor (29).

2.3. Inselzelltransplantation

Eine alternative Transplantationsmethode stellt die freie Verpflanzung isolierter Inseln oder zerkleinerten pankreatischen Inselzellgewebes dar.

Die erste Isolierung von Inselzellen gelang Moskalewski (92) im Jahr 1965. Er konnte mit Hilfe von Kollagenase, einem Enzymgemisch, intakte Inselzellen aus dem Pankreas eines Meerschweinchens isolieren.

Lacy und Kostianovski (69) zeigten 2 Jahre später, daß der Kontakt mit der Kollagenase und damit die Inselzellausbeute durch retrograde Pankreasgang-perfusion mit einer Salzlösung erhöht werden kann.

Nach Andauung mit der Kollagenase werden die Inseln entweder per Hand unter dem Fluoreszenzmikroskop gesammelt (32) oder nach Zentrifugierung durch die Dichtegradiententrennung (Fikoll-Methode) (114) isoliert.

Ballinger und Lacy (3) erbrachten 1972 den Beweis, daß isolierte intraperitoneal verpflanzte Inselzellen eine langfristige Verbesserung des experimentell mit Streptozotocin induzierten Diabetes bei Ratten bewirken.

Ein wichtiger Schritt in der Weiterentwicklung der Inselzelltransplantation gelang Kemp und Mitarbeitern (58) 1973. Sie zeigten, daß die gleiche Inselanzahl die bei intraperitonealer Verpflanzung den Glucose-spiegel nur teilweise senkte, bei direkter Injektion in die Portalvene zur völligen Normoglykämie führte.

Kolb et al. (60) und Kretschmer et al. (63) konnten diese Ergebnisse auch bei lienaler Injektion beim Hund bestätigen. Auch mit subkapsulärer Niereninjektion konnten Erfolge erzielt werden (4).

Die meisten Versuche mit Inselzelltransplantationen wurden bei Nagetieren durchgeführt. Zum einen bringt das den Vorteil, daß immunologische Faktoren bei Verwendung von Inzuchtstämmen vernachlässigt werden können, zum anderen können mehrere syngene Spender verwendet werden, um eine ausreichende Inselzahl für den Empfänger zu erhalten.

Da die derzeit unbefriedigenden klinischen Ergebnisse aber zum Teil auf eine ungenügende Inselzahl, zum Teil auf die ausgeprägte Empfindlichkeit des Transplantats gegenüber Abstoßungsreaktionen zurückzuführen sind (51, 118), sind Versuche bei Ratten für die klinische Anwendung wenig aussagekräftig.

Das relativ rasche Versagen von Allotransplantaten bei größeren Versuchstieren (60, 61, 64) erklärt Largiader (76) nicht durch eine klassisch zelluläre Immunreaktion, sondern durch ortsständige Makrophagen, die für das Nicht-Angehen der Inselzellen verantwortlich sind.

Auch das Auftreten von pankreasspezifischen Alloantigenen wird in Betracht gezogen (86).

Mirkovitch und Campiche (89, 90) verzichteten 1976 auf die völlige Isolierung der Inseln und konnten, nach retrograder Injektion des teilgereinigten Gewebes in die Milzvene, Normoglykämien bei total-pankreatektomierten Hunden erzielen.

Inselzelltransplantationen beim Menschen werden seit 1977 durchgeführt (94). Trotz anfänglicher Reduzierung des exogenen Insulinbedarfs nach Inselzelltransplantationen von Sutherland und Mitarbeitern (117), konnte keine langzeitige Normoglykämie erzielt werden.

Daß sich die Inselzelltransplantation bis heute noch im experimentellen Stadium befindet, belegt die Tatsache, daß von insgesamt 166 Inselzelltransplantationen, die bis Juli 1984 beim Menschen durchgeführt wurden (125), derzeit kein Empfänger insulinunabhängig ist.

2.4. Anatomie des Hundepankreas

Das Pankreas des Hundes hat V-förmige Gestalt, dessen Mittelteil das Corpus pancreatis bildet. Über seinen Dorsalrand (Incisura pancreatis) zieht die Pfortader zur Leber. Das Corpus entsendet je einen Lappen nach rechts und links.

Der lange Lobus dexter begleitet, im Mesoduodenum gelegen, die Pars descendens duodeni nach kaudal, während der etwas gedrungenere Lobus sinister, von den Serosablättern des großen Netzes umschlossen, den Pylorusteil des Magens begleitet (98).

Trotz ähnlicher anatomischer Situation, die die Wahl des Hundes als Versuchstier begründet, wird für das Pankreas des Menschen eine andere Terminologie verwendet: der Teil, der sich in den Bogen der Pars cranialis duodeni einfügt (das Corpus pancreatis des Hundes), wird als Caput pancreatis bezeichnet, der der Pars descendens duodeni zugewandte Abschnitt ist der Processus uncinatus. Nach links geht das Caput in das Corpus und dieser weiter in die Cauda pancreatis über.

Mensch:	Cauda	Corpus	Caput	Proc. uncinatus
Hund:	Lobus sinister	Corpus	Lobus dexter	

Im folgenden werden Lobus sinister und Corpus pancreatis als "linksseitiges Segment", der Lobus dexter als "rechtsseitiges Segment" bezeichnet.

Morphologische Untersuchungen von Acosta et al. (2) sowie Motoki et al. (93) zeigen, daß die Langerhans'schen Inseln im rechtsseitigen Pankreasanteil kleiner und weniger zahlreich sind als im linksseitigen Segment.

Beim Hund bleiben nach Vereinigung der embryonalen dorsalen Drüsenanlage, die dem menschlichen Proc. uncinatus entspricht (112) und der paarigen ventralen

Anlage meist beide Ausführungsgänge bestehen.

Bei Vorhandensein von 2 Ausführungsgängen mündet der Ausführungsgang der ventralen Anlage als Ductus pancreaticus major (Wirsungi) zusammen mit dem Gallengang auf der Papilla duodeni major (Vateri) (24).

Der Ausführungsgang der dorsalen Anlage, der stets stärker entwickelt ist, Ductus pancreaticus minor s. accessorius (Santorini), erreicht das Duodenum einige Zentimeter weiter kaudal auf der Papilla duodeni minor.

Erfolgt die Ableitung des Sekrets nur über einen Ausführungsgang, geschieht dies über den Ductus pancreaticus accessorius.

Die arterielle Versorgung des Lobus dexter erfolgt über die kraniale und kaudale A. pancreatoduodenalis.

Die A. pancreatoduodenalis cranialis, ein Teilungsast der A. gastroduodenalis, ist in den Lobus dexter eingebettet und anastomosiert in Höhe der Flexura duodeni caudalis mit der A. pancreatoduodenalis caudalis, die aus der A. mesenterica cranialis hervorgeht. Von beiden Gefäßen werden Rr. pancreatici und Rr. duodenales abgegeben (97).

Die Blutversorgung des Lobus sinister erfolgt normalerweise über die A. lienalis.

Im Gegensatz zum Menschen, bei dem das linksseitige Segment über mehrere arterielle Äste aus der Milzarterie versorgt wird, wird der Lobus sinister des Hundes fast immer nur von einem Ast der Milzarterie versorgt, der A. pancreatica.

Nach Untersuchungen von Rausis und Mitarbeitern (101) an 40 Hunden, ist bei 68% nur eine Pankreasarterie vorhanden, bei 19% zwei arterielle Äste.

Der Ursprung der A. pancreatica aus der A. lienalis finden Florack und Mitarbeiter (35) bei 77.9% der insgesamt 240 untersuchten Hunde vor.

Schilfgaarde et al. (108) unterteilen diese anatomische Situation weiter in eine Gruppe, bei der die Pankreasarterie ca. 5-10 mm vom Ursprung der A. gastrica sinistra entspringt (51%) und eine Gruppe, bei der der Abstand zwischen A. gastrica sinistra und

A. pancreatica weniger als 5 mm beträgt (29%). Bei Auftreten der zweiten Variante muß die A. gastrica sinistra ligiert werden, um einen zu Anastomosenzwecken ausreichend langen Stiel der A. lienalis zu erhalten.

Bei 10% der Hunde in Floracks Untersuchungen entspringt die Pankreasarterie vom proximalen Abschnitt der A. mesenterica cranialis, bei Schilfgaarde sind es 20%. Diese anatomische Variation wird von Schilfgaarde als "aberrant artery" bezeichnet.

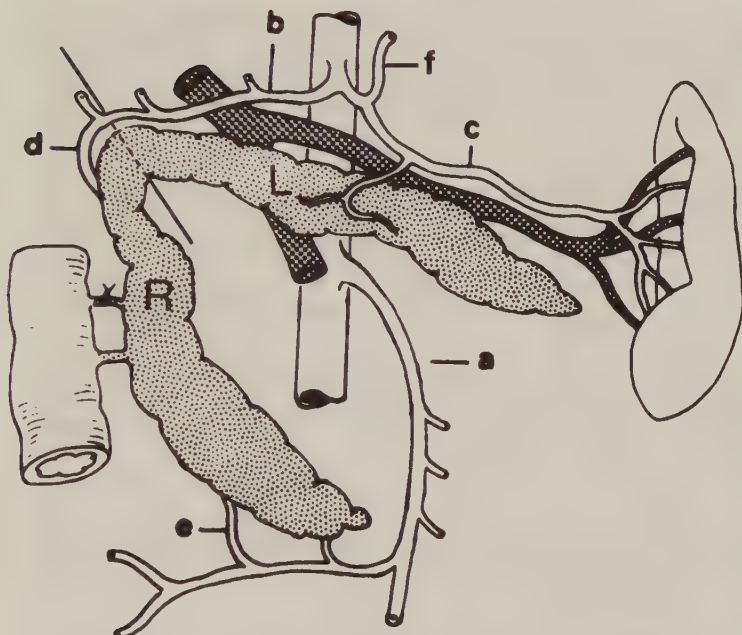
Während Schilfgaarde keine Variation beim venösen Abfluß feststellt (alle untersuchten Hunde sind Beagles), beschreibt Florack bei 12.5% der Hunde die Einmündung einer Hauptpankreasvene nicht in die Vena lienalis, sondern nahe des Zusammenflusses von Milz- und Portalvene oder gänzlich isoliert in die V. portae.

Diese anatomische Variation wird auch von Rausis und Mitarbeitern (101) beschrieben.

Auch hierbei entstehen Probleme in Hinblick auf eine Transplantation, da ein portaler Venensaum mit verpflanzt werden muß, und somit die Gefahr einer Thrombose geschaffen wird.

Abbildung 1:

Arterielle Gefäßversorgung des Pankreas (108)



- L Linksseitiges Segment
- R Rechtsseitiges Segment
- a A. mesenterica cranialis
- b A. hepatica
- c A. lienalis
- d A. pancreaticoduodenalis cranialis
- e A. pancreaticoduodenalis caudalis
- f A. gastrica sinistra

2.5. Histologie des Pankreas

Die exokrinen Pankreaszellen bilden kleine Acini, deren Ausführungsgangsystem über Schaltstücke in die größeren Gänge übergeht.

Die pyramidenförmigen Acinzellen enthalten in ihrem basalen Teil das Ergastoplasma, lamelläres, granuläres, endoplasmatisches Retikulum mit Ansammlungen freier Ribosomen (25). Der apikale Zellteil enthält azidophile Sekretgranula, die Zymogenkörnchen.

Das Sekreteiweiß wird in den Zysternen des Ergastoplasmas synthetisiert, dem Golgi-Apparat durch kleine Transportvesikel zugeführt und reift anschließend in Kondensationsvakuolen heran (6).

Das inter- und intralobuläre Bindegewebe enthält, neben Blut- und Lymphgefäßen, zahlreiche meist marklose Nervenfasern.

Diese Geflechte markloser Nerven, welche die Acini umgeben, entsenden Fäserchen, die sich den Epithelzellen anlagern. Ihre Endigungen enthalten teils elektronenmikroskopisch leer erscheinende Vesikel, teils Bläschen mit dichtem Inhalt.

Im ersteren Fall handelt es sich wahrscheinlich um cholinerge Endigungen des Parasympathikus, im letzteren um adrenerge des Sympathikus. Häufig sind auch Ganglienzellen sichtbar (6).

Die Langerhans'schen Inseln, die in ihrer Gesamtheit als Inselorgan bezeichnet werden, sind von Blutkapillaren durchsetzte Epithelkomplexe, innerhalb der exkretorischen Drüsenanlage.

Die Epithelstränge der Inseln, eng an das Grundhäutchen relativ weiter, gefensterter Kapillaren geschmiegt, bestehen aus unregelmäßig konturierten Elementen verschiedenen morphologischen und färbereichen Verhaltens, den Alpha-, Beta-, C- und D-Zellen.

Die insulinbildenden Beta-Zellen enthalten die β -Granula, die im elektronenmikroskopischen Bild als Vesikel erscheinen, in denen rundliche, meist jedoch kantige Partikel mit kristalliner Substruktur liegen,

die das Insulin enthalten (72).

Die Vorstufen des Hormons entstehen in Zisternen des rauen endoplasmatischen Retikulum, die ein amorphes Material umschließen, das an den Golgi-Apparat weitergegeben wird. Innerhalb der abgeschnürten Vesikel wird das Proinsulin enzymatisch in Insulin umgewandelt (50).

Im Zytoplasma der Glucagon-produzierenden Alpha-Zellen findet man zahlreiche acidophile Granula, deren Größe zwischen derjenigen der β -Granula und der Zymogengranula der Acinzellen liegt.

Elektronenmikroskopisch unterscheiden sie sich durch ihre rundliche Form und größere Dichte von der β -Granula (68).

Die C-Zelle, die durch leer erscheinender Vesikel charakterisiert ist, ist unter Umständen die Funktionsform einer leeren Beta-Zelle (6), oder es handelt sich um undifferenzierte Prekursorzellen (103).

Die D-Zellen fallen durch ihre dichte Kernstruktur und die verwaschene feine Körnung des Zytoplasmas auf. Sie enthalten Somatostatin (6).

Nach Rhodin (103) handelt es sich um funktionelle Varianten der Alpha-Zellen.

Die Pankreasinseln werden reichlich mit marklosen Nervenfasern versorgt.

Teilweise sind sie mit sympathischen Ganglien zu "neuroinsulären Komplexen" vereinigt (105). In derartigen Fällen enden die Fortsätze der den Inseln zugeordneten Nervenzellen mit knöpfchenartigen Verdickungen an der Oberfläche der Epithelzellen.

Elektronenmikroskopisch erkennt man neben vasomotorischen Nervenfasern Axone, die in die Inseln eindringen und teils cholinerge, teils adrenerge neuroepitheliale Synapsen an Alpha- und Beta-Zellen bilden (59).

2.6. Funktionen des Pankreas

Die exokrine oder sekretorische Funktion des Pankreas wird durch den Verdauungssaft gewährleistet, der über das Gangsystem des Pankreas ins Duodenum geleitet wird. Erst hier erfolgt die Aktivierung der Enzyme durch Enterokinase, um eine Selbstverdauung des Pankreas zu verhindern.

Das Pankreassekret zeigt alkalische Reaktion und enthält neben Wasser (98-99%) und Bicarbonat, das von den Schaltstücken abgegeben wird, in der Hauptsache Verdauungsenzyme, die von den Acini-Zellen produziert werden.

Die 24-Stunden-Produktion des Menschen beträgt bis zu 1,5 Liter. Für den Hund werden 35 Gramm pro Stunde angegeben (107).

Die Sekretion wird nervös (Vagus, Sympathikus) und humoral-hormonell (Sekretin, Pancreomyzin) gesteuert.

Folgende Enzyme werden sezerniert :

a. Proteasen (Eiweißspaltende Enzyme)

- Trypsin, bzw. die inaktive Vorstufe Trypsinogen
- Chymotrypsin, bzw. die inaktive Vorstufe Chymotrypsinogen
- Aminopolypeptidase
- Dipeptidase
- Prolinase
- Carboxypolypeptidase
- Protaminase
- Elastase

b. Esterasen (Fett- und Lipidspaltende Enzyme)

- Lipase
- Lecithinase A und B
- Phosphatase
- Cholinesterase

c. Carbohydrasen (Kohlenhydratspaltende Enzyme)

- Amylase
- Maltase

d. Nucleasen (Nucleinsäurespaltende Enzyme)

Die endokrine Funktion wird durch Hormone gewährleistet, die im sogenannten Inselapparat gebildet werden.

In den Beta-Zellen der Langerhans'schen Inseln wird Insulin gebildet. Insulin steigert die Glucoseaufnahme im Fettgewebe, im quergestreiften Muskel und in der Leber. Die Glykogensynthese wird ebenso wie die Lipidsynthese gesteigert, sekundär kommt es zu einer vermehrten Proteinsynthese im Muskel, durch Stimulierung der Aminosäuren-Aufnahme. Gleichzeitig werden Lipolyse, Proteolyse, Glykogenolyse sowie die Gluconeogenese gehemmt.

In den Alpha-Zellen der Langerhans'schen Inseln (ca. 20% der Zellen), die in der Peripherie der Inseln angesiedelt sind, wird das Glucagon gebildet. Mit Glucagon steigt der Blutglucosespiegel, durch Hemmung der Glykogensynthese und Steigerung von Glykogenolyse und Gluconeogenese. Auch die Fettsäuren und Ketonkörper steigen im Blutspiegel durch Stimulierung der Lipolyse bzw. Steigerung der Ketogenese an.

Durch das Zusammenspiel beider Hormone wird die periphere Zuckeroxydation geregelt.

Die Delta-Zellen, die sich zwischen den Alpha-Zellen in der Inselperipherie befinden, werden als funktionelle Varianten der Alpha-Zellen angesehen (103).

Sie enthalten Somatostatin, das möglicherweise die Insulinabgabe benachbarter Beta-Zellen reguliert (6).

Eine weitere Zellform, die C-Zellen sind wahrscheinlich undifferenzierte Zellen, die für die Regeneration der Alpha- und Beta-Zellen verantwortlich sind (103).

Von Bargmann (6) werden sie als besondere Funktionsform der Beta-Zellen betrachtet.

3. Eigene Untersuchungen

Das Gesamtprojekt Pankreastransplantation beim Hund umfaßt folgende Versuchsgruppen:

- Gruppe 1: PPx-R
Partielle Pankreatektomie des linksseitigen Segments. Rechtsseitiges Pankreassegment in situ mit verbleibender Ductusdrainage ins Duodenum.
- Gruppe 2: PPx-M
Partielle Pankreatektomie des rechtsseitigen Segments. Linksseitiges Pankreassegment in situ mit Ductusdrainage in den Magen.
- Gruppe 3: PPx-L
Partielle Pankreatektomie des rechtsseitigen Segments. Linksseitiges Pankreassegment in situ mit offener Ductusdrainage in die Peritonealhöhle.
- Gruppe 4: Seg PxTx
Transplantation des linksseitigen Pankreassegments an die Iliacalgefäße mit offener Ductusdrainage in die Peritonealhöhle.
- Gruppe 5: Seg PxTx-B
Transplantation des linksseitigen Pankreassegments an die Iliacalgefäße mit Ductusdrainage in die Blase.
- Gruppe 6: Kontrollgruppe (intaktes Gesamtpankreas)

Die Gruppen 4 und 5 werden in der Dissertation von Escher (30) bearbeitet.

Eine weitere Dissertation von Steuer (113) beschäftigt sich mit dem immunhistochemischen Nachweis von Insulin, Glucagon und Somatostatin. In dieser Arbeit werden die Insulin- und Glucagonwerte aller Versuchsgruppen veröffentlicht.

3.1. Zielsetzung der eigenen Untersuchungen

Ziel dieser Arbeit ist es, die Gruppen 1, 2, und 3, bei denen der initiale Durchfluß der Leber erhalten bleibt, miteinander und mit der Kontrollgruppe (Gruppe 6) zu vergleichen:

a. Kontrolle des Glucosestoffwechsels nach Reduzierung der Inselzellmasse, sowie deren Einfluß auf den postoperativen, klinischen Verlauf.

b. Kontrolle des Glucosestoffwechsels unter Belastung.

c. Kontrolle der exkretorischen Sekretion bei unterschiedlichen Formen der Ductusdrainage, sowie deren Einfluß auf den Glucosestoffwechsel und den postoperativen klinischen Verlauf.

d. Histologie

3.2. Material und Methoden

3.2.1. Versuchstiere

22 klinisch gesunde, gemischtrassige Hunde beiderlei Geschlechts (11 männlich, 11 weiblich), mit Körpergewichten von 18 bis 47 kg, durchschnittlich 31 kg, werden operiert.

Bei 6 weiteren klinisch gesunden, unoperierten Hunden wird je ein IVGTT, ein OGTT und ein Arginin-Belastungstest analog den Tests der operierten Hunde durchgeführt, um einen Vergleich zwischen Testergebnissen teilpankreatektomierter und normaler Hunde zu haben.

III.2.2. Haltungsbedingungen

Die Hunde werden in schallisolierten Einzelboxen von 6 m² Grundfläche untergebracht. Boden und Wände sind mit Epoxi-Harz beschichtet.

Die Raumtemperatur liegt bei 21°C, bei einer Luftfeuchtigkeit von 50% bis 70%.

Ein Beleuchtungsprogramm simuliert einen Tag/Nacht-Rhythmus von 12 Stunden:

Die Beleuchtungsintensität der Tagphase steigt von 200 Lux um 6⁰⁰ allmählich auf 500 Lux um 12⁰⁰. Bis 15⁰⁰ ist der Ausgangswert von 200 Lux wieder erreicht, bis um 18⁰⁰ die Nachtphase mit völliger Dunkelheit beginnt.

Die Fütterung erfolgt einmal täglich nach den Funktionskontrollen. Es handelt sich um Fertigfutter (Doko-Floks), angereichert mit Frischfleisch. Frischoperierte Hunde erhalten flüssige, ballaststofffreie Vollnahrung (Fresubin). Trinkwasser steht den Tieren ad libitum zur Verfügung.

Zur Substitution exkretorischer Fermente wird dem Futter ein Pankreas-Enzympräparat beigemischt (Pankreon[®]-Granulat).

3.2.3. Untersuchte Parameter

Normalwerte
des Hundes:
(aus 62, 100)

Glucose.....	(55 - 110 mg/dl)
a-Amylase.....	(- 1650 IU/l)
Lipase.....	(0 - 300 IU/l)
Harnstoff.....	(20 - 50 mg/dl)
Kreatinin.....	(- 1.8 mg/dl)
Natrium ^{<x>}	(140 - 155 mmol/l)
Chlorid ^{<x>}	(96 - 113 mmol/l)
Kalium ^{<x>}	(3,5 - 5.1 mmol/l)
Protein-Gesamtkonzentration ^{<x>}	(5,5 - 7.5 g/dl)
Alkalische Phosphatase ^{<x>}	(- 190 IU/l)
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase ^{<x>}	(- 40 IU/l)
Glutamat-Pyruvat-Transaminase ^{<x>}	(- 50 IU/l)

Lichtmikroskopie

Transmissions-Elektronenmikroskopie

Raster-Elektronenmikroskopie

Die Bestimmungen erfolgen aus Nüchternblutproben.

Die mit ^{<x>} gekennzeichneten Parameter werden nur am Operationstag und am darauffolgenden Tag bestimmt, alle anderen Blutparameter über den gesamten Versuchszeitraum (siehe Tab.1).

3.2.4. Versuchsplan

Neben den Standardbestimmungen werden vor und nach der Operation, sowie am ersten postoperativen Tag die Elektrolyte, der Proteingehalt und die Leberfunktion der Tiere überprüft (siehe 3.2.3.).

Die postoperative Therapie richtet sich nach allgemeinen veterinärmedizinischen Gesichtspunkten und den jeweiligen Erfordernissen der Patienten.

Vom 2. bis zum 14. Tag p.op. wird täglich, danach 2 x wöchentlich Blut zur Bestimmung von Glucose, Insulin, Glucagon, Amylase, Lipase, Harnstoff und Kreatinin entnommen.

Der erste Belastungstest, Argininbelastungstest, erfolgt am 10. Tag p.op..

Intravenöse Glucosetoleranztests werden nach 14 Tagen, 4 Wochen und nach 3 Monaten durchgeführt.

Nach 2 Monaten erfolgt die Funktionskontrolle in Form eines oralen Glucosetoleranztests.

Nach dreimonatiger Versuchsdauer werden die Tiere euthanasiert, seziiert und Pankreasgewebeproben für die licht- und elektronenmikroskopischen Untersuchungen entnommen.

Tabelle 1: Versuchsplan

<u>Test</u>		<u>Blutparameter</u>
OP-Vorwert		Glc. Ins. Glucag. Amyl. Lip. Hst. Kreat. Cl Na K Protein AP GOT GPT
OP-Nachwert		- " -
1.		- " -
2.		Glc. Ins. Glucag. Amyl. Lip. Hst. Kreat.
3.		- " -
4.		- " -
5.		- " -
6.		- " -
7.		- " -
8.		- " -
9.		- " -
10.	Arginin-Test	- " -
11.		- " -
12.		- " -
13.		- " -
14. Tag p.op.	1. IVGTT	- " -
...		dieselben Parameter 2 x wöchentlich
4 Wochen	2. IVGTT	- " -
...		
8 Wochen	OGTT	- " -
...		
12 Wochen p.op.	3. IVGTT	
	Euthanasie und Probenentnahme für histologische Untersuchungen	

3.2.5. Versuchsdurchführung

3.2.5.1. Narkose

Nach 18-stündigem Futterentzug wird den Hunden 0.05-0.1 mg/kg KGW Atropin als Prämedikation i.m. verabreicht.

Zur Narkoseeinleitung wird Thiamylal (Surital®) verwendet, ein Kurzzeitbarbiturat, das in einer Dosierung von 10-20 mg/kg intravenös injiziert wird.

In dieser Phase werden die Tiere intubiert und für die Operation vorbereitet.

Als Basisnarkose dient die Neuroleptanalgesie mit Fentanyl und Droperidol in Form einer Dauerinfusion:

30 ml Fentanyl
+ 30 ml Droperidol
ad 500 ml Ringer-Lacat

Von dieser Mixtur werden ca. 200 ml pro Stunde infundiert.

Zur Vertiefung der Anästhesie dient eine Inhalationsnarkose mit 65% Lachgas und 35% Sauerstoff, wozu bedarfsweise 0.5 - 0.9% Halothan beigemischt werden kann.

Die Narkose wird anhand von Herz- und Pulsfrequenz (EKG-Gerät), Reflexen und der Spannung der Abdominalmuskulatur überwacht.

Die Hunde erhalten Ringer-Lactat zur Volumensubstitution (ca. 500 ml/3 Std.), bei Bedarf wird nach Bestimmung des Basenüberschusses (BE) aus arteriellen Blutgasanalysen Na-Bicarbonat infundiert (nach der Faustregel $-BE \times kg \text{ KGW} \times 0.3$).

Zur Narkoseausleitung wird die Sauerstoffzufuhr für 3 Minuten auf 100% erhöht.

Bei Bedarf wird zur Opiatantagonisierung Naloxan (Narcanti®) in wirkungsbestimmten Titrationsschritten i.v. verabreicht.

3.2.5.2. Allgemeine Operationstechnik

Die Operationsvorbereitung und die Durchführung des operativen Eingriffs erfolgt unter sterilen Kautelen.

Für Funktionskontrollen während und nach der Operation werden Dauerkatheter in die A. carotis externa und die V. jugularis gelegt.

Die Eröffnung des Abdomens erfolgt durch mediane Laparotomie. Nach Exzision des Ligamentum teres hepatis mit umliegendem Fettgewebe wird ein Wundsperrerr eingelegt.

Zur Darstellung des Operationsgebietes wird das große Netz nach kranial, die Dünndarmschlingen nach kaudal abgedrängt. Die Milz wird, von einem Bauchtuch umhüllt, extraabdominal verlagert.

Nachdem der Magen unter leichtem Zug an der großen Kurvatur in ventro-kranialer Richtung verlagert wird, ergibt sich eine gute Darstellung des Pankreas-körpers.

Die weitere Präparation des Pankreas wird bei der speziellen Operationstechnik der einzelnen Gruppen beschrieben.

Der Verschluss des Abdomens erfolgt in drei Schichten. Bei der ersten, fortlaufenden Naht wird das Peritoneum mit vorderer und hinterer Rectusfaszie erfaßt, bei der zweiten, ebenfalls fortlaufenden Naht, Rectusfaszie und Subkutangewebe. Die Haut wird durch Einzelknopfnähte nach Donati verschlossen.

3.2.5.3. Spezielle Operationstechnik

3.2.5.3.1. Gruppe 1: PPx-R

Partielle Pankreatektomie des links-seitigen Segments. Rechtsseitiges Pankreassegment in situ mit verbleibender Ductus-drainage ins Duodenum

Nach Darstellung des Pankreas, wie unter 3.2.5.2. beschrieben, wird mit der Präparation des Lobus sinister an der Einmündungsstelle der Milzvene in die Portalvene begonnen.

Nach Durchtrennen des anhaftenden Mesenterialgewebes werden A. und V. lienalis in ihrem milznahen Bereich ligiert und durchtrennt.

Daran anschließend wird eine Splenektomie vorgenommen.

Um den Plexus coeliacus ausreichend darstellen und damit schonen zu können, wird die A. gastrica sinistra ligiert und durchtrennt. Die Durchblutung des Magens wird dadurch nicht beeinträchtigt.

Der Lobus sinister wird an der Pankreasenge, kurz vor der Einmündungsstelle des Ductus choledochus, abgesetzt, also vor der Papilla duodeni major, so daß, falls vorhanden, auch der zweite Ausführungsgang des Pankreas in situ verbleibt.
Die portale venöse Drainage bleibt erhalten.

3.2.5.3.2. Gruppe 2: PPx-M

Partielle Pankreatektomie des rechts-seitigen Segments. Linksseitiges Segment in situ mit Ductusdrainage in den Magen

Nach Darstellung des Pankreas und Splenektomie wird das linksseitige Pankreassegment (Lobus sinister) völlig von umgebendem Binde- und Nervengewebe befreit, so daß nur noch die vaskuläre Brücke über die Milzgefäße erhalten bleibt.

Die nun folgende Resektion des Lobus dexter, der beim Menschen als Processus uncinatus bezeichnet wird, erfolgt nach der Technik von Markowitz (81).

Der Lobus dexter wird aus dem Mesoduodenum gelöst und seine separate Gefäßversorgung wird ligiert und durchtrennt.

Im Bereich des Duodenum besteht eine enge Verbindung zum Duodenum. Die Pankreaskapsel wird in diesem Bereich von dorso-lateral mit dem Thermokauter eröffnet. Nun folgt die Durchtrennung zwischen pancreatico-duodenalen Gefäßen und dem Duodenum, wobei dessen Gefäßversorgung unbedingt geschont werden muß, um Darmnekrosen zu vermeiden.

Diese Präparationstechnik wird bis zum Lobus sinister durchgeführt, so daß die verbleibende Pankreasmenge der der Gruppen von transplantierten Pankreassegmenten (Gruppe 4 und 5) gleicht (30).

Nach Ektomie des dissezierten Gewebes wird die Pankreasresektionsfläche und der zuvor präparierte Ductus pancreaticus des linksseitigen Pankreassegments an den pylorusnahen Teil der Magen hinterwand adaptiert.

Mit dem Elektro kauter wird eine Minigastrotomie durchgeführt.

Der Ductus pancreaticus wird frei in das Magenum eingeführt, ohne mit der Mucosa vernäht zu werden.

Die Pankreasresektionsfläche wird in einer ersten Nahtreihe mit der Mucosa und Muscularis des Magens vereinigt. Zur weiteren Absicherung der Anastomose werden Nähte zwischen Pankreaskapsel und Serosa der Magenwand gelegt.

Die portale venöse Drainage bleibt erhalten.

3.2.5.3.3. Gruppe 3: PPx-L
Partielle Pankreatektomie des rechts-
seitigen Segments. Linksseitiges Pankreas-
segment in situ mit offener Ductusdrainage
in die Peritonealhöhle

Freilegung des Pankreas und Splenektomie erfolgen wie bei den Gruppen 1 und 2.

Lobus dexter und Corpus pancreaticus werden vom Duodenum separiert wie für Gruppe 2 beschrieben, exzidiert und verworfen.

Analog der Gruppe 2 wird auch hier das Restpankreas von konnektiertem Nerven- und Bindegewebe befreit.

Die Pankreasresektionsfläche mit dem Ductus pancreaticus verbleibt frei in der Peritonealhöhle.

Die Restpankreasmenge entspricht, wie bei allen partiell pankreatektomierten Hunden, der Größe des bei Gruppe 4 und 5 (30) transplantierten Pankreassegments.

Die portale venöse Drainage bleibt erhalten.

3.2.5.4. Postoperative Therapie

Nach der Operation werden alle Hunde antibiotisch versorgt (Tardomyocel[®] 0.5 ml/5kg KGW i.m.).

Die Ringer-Lactat-Infusion wird während der ersten 2 Tage p.op. fortgeführt (1 l/24 Std.).

Wasser wird den Tieren gleich nach der Operation angeboten, am 2. postoperativen Tag erhalten sie ballaststofffreie Vollnahrung (Fresubin), außer Gruppe 2 (Magenanastomose), bei der die Nahrungskarenz 3 Tage beträgt.

Die Infusionstherapie dieser Gruppe wird ausgedehnt (Elektrolytersatz, Glucose u.a.).

Die fehlenden Verdauungsenzyme werden substituiert (Pankreon[®]-Granulat, ca. 6 g/Fütterung).

Die Substitution der exkretorischen Fermente wird bei allen Versuchsgruppen durchgeführt, da die exokrine Sekretion durch Reduzierung der Pankreasmasse um 50%

bei allen operierten Hunden eingeschränkt ist. Bei günstigem postoperativen Verlauf sind keine zusätzlichen Medikamente nötig, bei Auftreten von Komplikationen wird eine Intensivtherapie eingeleitet.

3.2.5.5. Belastungstests

Für die Belastungstests werden den Hunden Venenkatheter im Wachzustand in die V. saphena lateralis eingeführt.

Nur so kann die exakte Blutabnahme (8.5 ml/Zeitpunkt) durchgeführt werden.

Glucose, bzw. Argininhydrochlorid wird über die V. cephalica antebrachii appliziert.

Bei den oralen Belastungstests erfolgt die Glucosezufuhr direkt in den Schlund der Hunde.

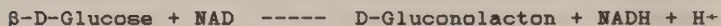
3.2.6. Untersuchungsmethoden

3.2.6.1. Glucosebestimmung

Für die Bestimmung der Serum-Glucose wird eine enzymatische Methode angewandt (Gluc-DH⁺-Methode).

Dabei wird Glucose mit Hilfe des Enzyms Glucose-Dehydrogenase zu Gluconolacton oxidiert, während gleichzeitig das Coenzym NAD zu NADH reduziert wird.

Der Zusatz von Mutarotase beschleunigt die Reaktion.



Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional und kann durch einen Anstieg der Lichtabsorption am Photometer gemessen werden.

Die Doppelbestimmung der Glucose erfolgt aus Nüchternblut:

0.1 ml Vollblut werden in 1 ml Uranylacetat ent-eiweißt und sofort 10 Minuten bei 3000 U/min. zentrifugiert.

Von dem eiweißfreien Überstand werden 0.2 ml in eine Küvette einpipettiert und mit 2 ml Reaktionslösung versetzt.

Nach 10-minütiger Inkubationszeit wird die Extinktion am Photometer gegen den Reagentienleerwert gemessen und mit einem Faktor multipliziert, so daß sich die Konzentration der Glucose direkt in mg/dl ergibt.

Die Kontrolle des Wertbereiches erfolgt mit Lab-trol[®]-g.

3.2.6.2. Insulin- und Glucagonbestimmung

Serum-Insulin und -Glucagon werden durch einen Radioimmunassay bestimmt, dessen Verfahren in der Dissertation von Steuer (113) beschrieben wird, die sich auch mit dem immunhistochemischen Nachweis dieser Hormone beschäftigt.

Blutentnahme für die Insulin- und Glucagonbestimmung:

0.8 ml Trasylol®-Lösung (ein Proteasen-Inhibitor mit 5000 K.I.E./ml) werden in ein mit Eis gekühltes EDTA-Röhrchen (10 mg EDTA-Na₂ als Antikoagulans) einpipettiert, bevor 8 ml Nüchternblut zugegeben werden.

Nach sofortiger Zentrifugation (10 min. bei 3000 U/min. und 4-6°C) wird der Überstand abpipettiert und bei -20°C bis zur Bestimmung eingefroren.

3.2.6.3. Bestimmung der übrigen Blutparameter

Folgende Parameter werden im Labor unter Standardmethoden bestimmt:

- a-Amylase
- Lipase
- Harnstoff
- Kreatinin
- Elektrolyte (Na, Cl, K)
- Protein-Gesamtkonzentration
- Alkalische Phosphatase
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase

(An dieser Stelle möchte ich mich beim Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU München (Direktor: Prof. Dr. med. A. Oberdorfer) für die Bestimmung der obengenannten Blutparameter bedanken.)

3.2.6.4. Argininbelastungstest

Argininhydrochlorid stimuliert die Glucagonsekretion der Alpha-Zellen (129).

Im Nüchternzustand wird zunächst eine Baseline bei -20, -10 und 0 Minuten entnommen, um die physiologischen Sekretionsschwankungen der Alpha-Zellen beurteilen zu können.

Ab dem 0-Minuten-Wert wird Argininhydrochlorid (30 g ad 500 ml aqua dest.) 40 Minuten über einen Infusomat konstant infundiert, in einer Dosierung von 11.7 mg/kg/min..

Nach 5, 10, 20, 30 und 40 Minuten werden Blutproben entnommen und weiterbehandelt, wie unter 3.2.6.2. beschrieben.

3.2.6.5. Glucosetoleranztest (= Glucosebelastungstest)

Intravenöse Glucosetoleranztests (IVGTT) werden 2, 4 und 12 Wochen p.op. durchgeführt.

Nach einer Fastenperiode von 20 Stunden wird der 0-Wert (Glucose-Ausgangswert) bestimmt. Daran anschließend wird den Hunden 0.5 g Glucose / kg KGW als Bolus in die Vena cephalica antebrachii injiziert.

Blutproben für die Glucose-, Insulin- und Glucagonbestimmung werden über einen Venenkatheter aus der Vena saphena lateralis, nach 1, 3, 5, 10, 20, 30, 60, 90, 120 und 180 Minuten entnommen.

Aus den IVGTTs werden K-Werte berechnet (% Glucoseabfall pro Minute), als qualitatives Maß der endokrinen Pankreasfunktion (siehe 3.2.7.).

8 Wochen p.op. erfolgt die endokrine Kontrolle durch einen oralen Glucosetoleranztest (OGTT).

Im Unterschied zum IVGTT werden hierbei, nach Entnahme des 0-Wertes, 1.5 g Glucose / kg KGW oral

verabreicht.

Blutproben werden analog dem IVGTT entnommen, die Entnahme der 1- und 3-Minuten-Werte unterbleibt jedoch, da der Glucoseanstieg bei physiologischer Passage wesentlich langsamer erfolgt als bei intravenöser Injektion.

3.2.6.6. Histologie

Pankreasgewebsproben werden von allen Versuchshunden bei der Sektion entnommen.

Zum Vergleich werden auch Biopsien bei der Operation, nach initialem Spülen des Organs und sofort nach Transplantation und Revaskularisation (siehe Gruppen 4 und 5 (30)) untersucht.

3.2.6.6.1. Lichtmikroskopie

Für lichtmikroskopische Untersuchungen werden die Gewebeproben in 6%-igem Formalin fixiert, in Paraffin eingebettet und Schnitte von 5 Mikrometer Schichtdicke angefertigt.

Drei verschiedene Färbemethoden werden angewandt:

- Doppelfärbung mit Hämalaun (Kernfärbung) und Eosin (Plasmafärbung) (104)
- Trichromfärbung nach Masson - Goldener (44)
- eine kombinierte Elastica - Ladewig - Färbung (70)

3.2.6.6.2. Transmissions-Elektronenmikroskopie

Pankreasgewebe wird mit 6.25%igem Glutaraldehyd vorfixiert, mit Sörensen-Puffer gespült und anschließend mit 2%igem Osmium nachfixiert.

Nach erneutem Spülen mit Sørensen-Puffer wird das Gewebe über eine aufsteigende Acetonreihe entwässert. Die Pankreasstückchen werden nun in Epon 812 eingebettet und bei 60°C 2-4 Tage auspolymerisiert.

Semidünnschnitte (1 Mikrometer) werden auf Objektträger aufgebracht und mit Azur-II-Lösung gefärbt.

Nach lichtmikroskopischer Vorselektion werden Ultradünnschnitte (50-80 Å) angefertigt. Diese werden auf Kupfernetzchen aufgezogen und mit 2%igem Uranylacetat und Bleicitrat kontrastiert, ehe die eigentliche elektronenmikroskopische Darstellung erfolgt (109).

3.2.6.6.3. Raster-Elektronenmikroskopie

Die Pankreasproben werden mit Ringer-Lactat abgespült und sofort in frisch angesetzte, gekühlte Fixationslösung verbracht.

Diese besteht aus einem Puffergemisch (Natriumhydrogenphosphat-Puffer, Natriumhydroxyd-Puffer) und Glutaraldehyd im Verhältnis 24:1.

Nach 24-stündiger Fixation wird das Gewebe zurechtgeschnitten und über eine aufsteigende Alkoholreihe entwässert.

Nach 3-stündiger CO₂-Trocknung werden die Präparate mit Leitsilber auf Objekteller geklebt.

Bei der nun folgenden Bedampfung (Besputterung) mit Gold-Ionen für 6 x 3 Minuten sollte die Schichtdicke zwischen 100 Å und 500 Å liegen.

Die Präparate bleiben bis zur Ansicht unter dem Elektronenmikroskop in einer Vakuum-Box (109).

3.2.7. Statistische Berechnung

Für alle Meßzeitpunkte werden statistische Mittelwerte ($\bar{x}$), Standardabweichungen ($\pm$ SD) und Standardfehler ($\pm$ SEM) berechnet.

- Signifikanz:

Der Vergleich der Mittelwerte der Meßzeitpunkte innerhalb eines Belastungstests, sowie der Vergleich der einzelnen Gruppen, wird mit dem Test nach Wilcoxon und Wilcoxon (multipler Vergleich abhängiger Stichproben) durchgeführt.

Die Aussage dieses Tests wird mit dem Friedman Test (Rangvarianzanalyse für mehrere verbundene Stichproben) überprüft.

Etwaige Signifikanzen zwischen den Gruppen bei den einzelnen Meßzeitpunkten werden im Text erwähnt.

- K-Wert:

Für intravenöse Glucosetoleranztests (IVGTT) werden K-Werte berechnet:

Ausgehend vom maximalen Glucosewert bei einer Minute, werden alle Glucosewerte bis zum 30-Minuten-Wert in die Rechnung mit einbezogen.

Der K-Wert gibt als Logarithmusfunktion den prozentualen Abfall der Glucosekonzentration pro Minute an.

Als direkter Ausdruck des Glucoseabbaus ist er somit ein qualitatives Maß für die endokrine Funktion des Pankreas (79, 91).

Die Signifikanzen der K-Werte werden mit dem Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney berechnet.

Es handelt sich hierbei um einen verteilungsfreien Test für den Vergleich von unabhängigen Stichproben. Dieser Test berechnet aus den Daten eine Prüfgröße, durch deren Vergleich mit entsprechenden Tabellen der Signifikanzschranken das Signifikanzniveau bestimmt wird.

4. Ergebnisse

4.1. Klinischer Verlauf

4.1.1. Gruppe 1: PPx-R

Die 5 Hunde dieser Gruppe, bei denen der dem Duodenum anliegende Pankreasteil mit dem Ausführungsgang in situ verbleibt, zeigen einen komplikationslosen postoperativen Verlauf.

Die Körpertemperatur bewegt sich, bis auf einen Hund der vorübergehend an trockenem Husten leidet, im Normbereich (38°C - 39°C).

Außer der Standardtherapie (Ringer-Lactat in den ersten 48 Stunden p.op., Antibiotikagabe für die ersten 3 Tage, siehe 3.2.5.4.) sind keine weiteren therapeutischen Maßnahmen nötig.

Das Allgemeinbefinden bleibt während des gesamten Versuchszeitraumes (3 Monate) ungestört.

Das Körpergewicht verändert sich nicht, die Verdauung ist, nach Verabreichung von Verdauungsenzymen über das Futter, normal.

4.1.2. Gruppe 2: PPx-M

6 von 7 Hunden dieser Gruppe, mit verbleibendem linksseitigen Segment und Drainage des exokrinen Sekrets in den Magen, zeigen Langzeiterfolge.

Der postoperative Verlauf von 4 Hunden ist ungestört, 3 haben vorübergehend Fieber.

Flüssige Vollnahrung wird den Hunden ab dem 3. Tag p.op. angeboten. 3 von 7 Hunden nehmen erst ab dem 6. bzw. 7. Tag p.op. Futter auf.

Ein Hund verstirbt am 10. postoperativen Tag, nach

dem ersten Belastungstest (Argininbelastungstest), unter dem klinischen Bild eines anaphylaktoiden Schocks.

Das Allgemeinbefinden dieses Hundes ist von Anfang an gestört, Futter nimmt er zögernd und sehr wenig ab dem 7. Tag p.op. auf.

Ein Hund wird erst nach einer Versuchsdauer von 5 Monaten eingeschläfert.

Sein Allgemeinbefinden ist bis zuletzt ungestört.

Trotz Substitution von Verdauungsenzymen über das Futter (Pankreon[®]-Granulat) magern 3 der Hunde stark ab.

4.1.3. Gruppe 3: PPx-L

Diese Versuchsgruppe, bei der der Ausführungsgang des in situ belassenen linksseitigen Segments offen in die Peritonealhöhle drainiert, zeigt die höchste postoperative Komplikationsrate.

Von den insgesamt 8 operierten Hunden können nur 4 über den gesamten Versuchszeitraum von 3 Monaten gehalten werden.

3 Hunde versterben in den ersten 14, bzw. 16 Tagen p.op..

Todesursache sind pankreasinduzierte Probleme, Peritonitis, Ascites und in einem Fall die Ausbildung einer Pankreaspseudozyste, die den Magenausgang des Hundes komprimiert.

Die restlichen Tiere erholen sich nur sehr langsam von dem operativen Eingriff. Intensive therapeutische Maßnahmen sind nötig, um das Allgemeinbefinden der Hunde zu stabilisieren.

Obwohl die Körpertemperatur, wenn überhaupt, nur mäßig erhöht ist, sind die Tiere matt und fressen auffallend schlecht.

Nach 14 Tagen bis 3 Wochen stabilisiert sich der Gesundheitszustand der verbleibenden 5 Hunde allmählich.

Trotz Zufütterung von Verdauungsenzymen leiden 3 der

Hunde ständig unter Durchfall, der sich auch nach Verdoppelung der therapeutischen Dosis nicht bessert. Die Hunde sind nach 2-monatiger Versuchsdauer stark kachektisch.

Ein Hund muß aus diesem Grund, bei Verweigerung der Futteraufnahme, nach 2 Monaten vorzeitig euthanasiert werden.

Nur 1 Hund zeigt einen komplikationslosen klinischen Verlauf - bei der Euthanasie nach 3 Monaten hat er sogar zugenommen.

Tabelle 2: Klinischer Verlauf

Gruppe	Hund	postoperativer Verlauf	Vers.dauer	Komplikationen
PPx-R	51	ungestört	3 Monate	keine
	53	fieberhafter Infekt	3 Monate	keine
	57	ungestört	3 Monate	keine
	2	ungestört	3 Monate	keine
	43	ungestört	3 Monate	keine
PPx-M	61	ungestört	5 Monate	keine
	1	Fieber, sonst ungestört	3 Monate	Gewichtsverlust
	6	Fieber, sonst ungestört	3 Monate	keine
	10	ungestört	3 Monate	keine
	14	ungestört	3 Monate	Gewichtsverlust
	28	Fieber, schlechtes AB	10 Tage	im Schock gest., Abszesse
	33	ungestört	3 Monate	Gewichtsverlust
PPx-L	34	Intensivtherapie	3 Monate	Durchfall, Kachexie
	36	Intensivtherapie	3 Monate	Durchfall, Kachexie
	38	Intensivtherapie	2 Monate	Durchfall, Kachexie
	39	Intensivtherapie	3 Tage	Kreislaufinsuff., Periton.
	42	Intensivth., Relaparotomie	16 Tage	Ascites, Inf. d. Wundbereichs
	44	Intensivtherapie	3 Monate	Gewichtsverlust
	46	Intensivtherapie	14 Tage	Pankreaspseudozyste
	47	ungestört	3 Monate	keine

4.1.4. Zusammenfassung des klinischen Verlaufs

Die höchste Komplikationsrate im klinischen Verlauf zeigt die PPx-L Gruppe mit freier Drainage des Pankreassekrets in die Peritonealhöhle.

3 von 8 Hunden sterben in der postoperativen Phase durch pankreasinduzierte Probleme.

4 der 5 Überlebenden Hunde zeigen, trotz Substitution von Pankreasenzymen, Verdauungsstörungen, so daß sie während der Versuchsdauer bis zur völligen Kachexie abmagern.

6 von 7 Hunden der Gruppe mit Drainage des exokrinen Sekrets in den Magen (PPx-M) überstehen den chirurgischen Eingriff relativ komplikationslos, ein Langzeithund dieser Gruppe sogar über 5 Monate.

Ein Hund verstirbt am 10. postoperativen Tag an einer von dem operativen Vorgehen unabhängigen Ursache (Schock nach Argininbelastung).

3 der Hunde verlieren während der 3 Monate an Körpergewicht.

Der klinische Verlauf der Gruppe PPx-R mit in situ Lobus dexter und verbleibender Duodenaldrainage ist völlig komplikationslos.

4.2. Exokrine Pankreasfunktion

(Abb.2 und Tab.3, Abb.3 und Tab.4)

Zur Überprüfung der exokrinen Pankreasfunktion werden Amylase und Lipase aus dem Serum bestimmt. Obwohl die Amylase außer vom Pankreas auch in den Speicheldrüsen, in der Leber und im Dünndarm gebildet wird (62, 74), kann von einer Funktionsstörung des Pankreas dann ausgegangen werden, wenn die Lipase ebenfalls erhöht ist.

Nach Kraft und Dürr (62) beträgt der normale Amylasewert des Hundes bis zu 1650 IU/l.

Bei präoperativen Amylasebestimmungen an 40 Hunden werden in den vorliegenden Untersuchungen dagegen Amylasespiegel zwischen 250 IU/l und 350 IU/l gemessen (EnzAmyl-K[®]). Der pathologische Bereich wird entsprechend niedriger angesetzt.

Die normale Lipasekonzentration von 0 - 300 IU/l (62) bestätigt sich in den vorliegenden Untersuchungen.

4.2.1. Gruppe 1: PPx-R

Der niedrigste Amylasewert wird direkt nach der Operation gemessen (198.2 IU/l +/- 22.8).

Am 1. Tag p.op. steigt die Amylase auf 469.0 IU/l (+/- 59.7) und schwankt dann im Verlauf der ersten 14 Tage p.op. zwischen 360 IU/l (+/- 18.0) und 567 IU/l (+/- 98.8).

Der Anstieg gegenüber dem Amylasewert vor der Operation (248.8 IU/l +/- 46.6) ist relativ gering.

Die Serum-Lipase erreicht ihren Maximalwert (871.0 IU/l +/- 97.7) am 1. Tag p.op. und kehrt dann bis zum 5. Tag in den Normbereich zurück (332.0 IU/l +/- 98.1).

Die Lipasewerte sinken kontinuierlich weiter, bis am 14. Tag p.op. nur noch 30.3 IU/l (+/- 11.7) gemessen werden.

Vom 1. bis 10. Tag p.op. zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Lipasewerten dieser Gruppe und denen der Gruppe PPx-L ($p = 0.05$).

4.2.2. Gruppe 2: PPx-M

Die Amylase der Magenanstomose-Gruppe (PPx-M) steigt am 1. Tag p.op. steil an, erreicht ihren Maximalwert von 1067.3 IU/l (+/- 257.8) am 2. Tag und sinkt dann allmählich auf 353.8 IU/l (+/- 55.6) am 9. Tag p.op.

Am 12. Tag p.op. erreicht sie nochmals 545.2 IU/l (+/- 171.1). Am 14. postoperativen Tag wird annähernd der Ausgangswert erreicht (299.7 IU/l +/- 32.2).

Analog der Amylase steigt die Lipase am 1. postoperativen Tag steil an, um einen Maximalwert von 3844.7 IU/l (+/- 977.0) am 2. Tag zu erreichen.

Die Lipase sinkt dann langsam auf Normalwerte am 9. Tag p.op. (341.7 IU/l +/- 97.5) und erreicht am 12. Tag ein zweites Maximum von 4640.6 IU/l (+/- 2631.1), um nach 14 Tagen in den Normbereich zurückzugelangen (144.0 IU/l (+/- 60.4)).

4.2.3. Gruppe 3: PPx-L

Die Enzymwerte liegen bei freier Sekretableitung in die Peritonealhöhle am höchsten.

Nach Abfall des Amylase-Wertes im Vergleich zum Vorwert der Operation, steigt die Amylase am 1. postoperativen Tag steil an (905.3 IU/l +/- 103.7) und erreicht am 2. Tag p.op. 2049 IU/l (+/- 220.1).

Dieser extrem hohe Blutspiegel bleibt bis zum 5. Tag erhalten, an dem der Maximalwert von 2181.8 IU/l (+/- 453.9) erreicht wird.

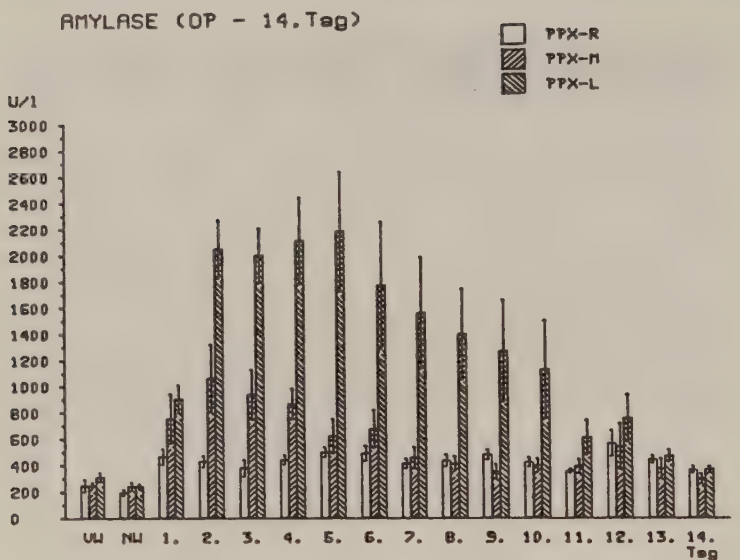
Daran schließt sich ein kontinuierliches Absinken der Amylase an, bis am 14. Tag p.op. wieder eine dem Ausgangswert ähnliche Konzentration im Serum gemessen wird (368.8 IU/l +/- 21.9).

Die Lipasekonzentration beträgt schon am ersten postoperativen Tag 2459.7 IU/l (+/- 849.6). Bis zum 5. Tag p.op. steigt sie aber weiter an bis auf Werte von 9957.3 IU/l (+/- 4388.9).

Sie sinkt dann, gemeinsam mit der Amylase, bis zum 14. Tag wieder kontinuierlich auf 176.7 IU/l (+/- 89.6) ab.

Vom 1. bis 10. postoperativen Tag zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den Lipasewerten der Gruppen PPx-R und PPx-L ($p = 0.05$).

Abbildung 2 und Tabelle 3

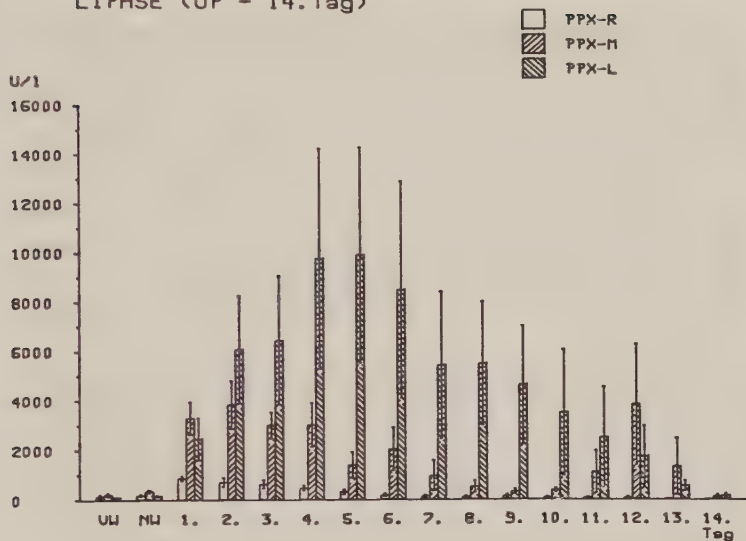


Gruppe 1: PPx-R n = 5			Gruppe 2: PPx-M n = 6			Gruppe 3: PPx-L n = 6		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM
VW	248.4	46.4		251.2	21.8		313.5	32.6
NW	198.2	22.8		245.7	27.5		244.8	19.3
1.	469.0	59.7		755.3	186.8		905.3	103.7
2.	432.8	43.2		1067.3	257.8		2049.2	220.1
3.	384.8	63.4		942.5	190.2		2000.7	206.4
4.	445.8	34.9		868.7	117.4		2113.0	328.3
5.	500.8	35.6		622.3	130.7		2181.8	453.9
6.	493.4	55.1		677.0	144.5		1769.7	481.5
7.	416.4	36.6		459.3	79.4		1562.7	423.8
8.	438.8	46.3		413.8	56.0		1398.3	345.1
9.	482.4	38.7		353.8	55.6		1270.3	368.9
10.	425.4	33.5		400.3	52.4		1129.5	373.3
11.	360.4	18.0		395.3	52.8		944.3	334.9
12.	567.0	98.8		545.2	172.1		756.5	180.9
13.	444.2	29.3		374.2	76.4		472.2	48.1
14.	367.2	25.3		299.7	39.2		368.8	21.9

Tag p.op.

Abbildung 3 und Tabelle 4

LIPASE (OP - 14.Tag)



Gruppe 1: PPX-R n = 5			Gruppe 2: PPX-M n = 6			Gruppe 3: PPX-L n = 6		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM
VW	163.8	66.6		225.0	73.9		111.7	29.1
NW	203.0	34.0		359.2	65.7		165.5	34.1
1.	871.0	97.7		3293.3	662.7		2459.7	849.6
2.	726.8	186.7		3844.7	977.0		6094.2	2182.7
3.	645.8	167.5		3004.5	537.7		6473.5	2606.1
4.	493.6	104.0		3053.2	895.6		9803.7	4482.8
5.	332.0	98.1		1425.0	522.5		9957.3	4388.9
6.	196.4	67.9		2059.7	868.4		8553.3	4415.5
7.	154.2	50.8		981.8	624.9		5485.5	2996.5
8.	115.2	34.8		533.8	238.9		5559.7	2528.9
9.	151.4	89.2		341.7	97.5		4679.3	2420.7
10.	92.6	46.6		390.5	84.9		3551.3	2568.1
11.	85.8	33.6		1141.2	859.6		2546.5	2057.0
12.	96.2	37.8		4640.6	2631.1		1756.5	1254.9
13.	32.6	12.8		1361.8	1144.7		574.2	213.5
14.	30.2	11.7		144.0	60.4		176.7	89.6
Tag p.op.								

4.2.4. Zusammenfassung der exokrinen Funktion

Sowohl Amylase als auch Lipase zeigen gruppen-spezifische Unterschiede.

Während bei erhaltener Duodenaldrainage (PPx-R) beide Enzyme nur wenig über die Norm ansteigen, verdreifachen sich die Enzymwerte bei Ductusdrainage in den Magen (PPx-M).

Die höchsten Enzym-Konzentrationen dieser Gruppe werden am 2. postoperativen Tag erreicht. Sie kehren innerhalb einer Woche wieder zur Norm zurück.

Ein erneuter Anstieg von Amylase und Lipase zwischen 11. und 13. Tag wird bei 2 von 6 Hunden dieser Gruppe festgestellt.

Die höchsten Serum-Spiegel der Verdauungsenzyme werden bei freier Ductusdrainage in die Peritonealhöhle (PPx-L) gemessen.

Lipasekonzentration von 10000 IU/l und Amylasewerte von über 2000 IU/l werden bis zum 5. Tag p.op. erreicht, die Normalisierung dieser hohen Enzymspiegel verzögert sich bis zum 14. Tag nach der Operation.

4.3. Endokrine Pankreasfunktion

Der Blutzuckerspiegel, als Nüchternwert und unter Belastung, wird als Beurteilungskriterium der endokrinen Pankreasfunktion in dieser Arbeit herangezogen.

Die Blutabnahme für die Insulin- und Glucagonbestimmung erfolgt gleichzeitig mit der Blutabnahme für die Glucosebestimmung.

4.3.1. Glucosespiegel der ersten 14 Tage (Abb.4 und Tab.5)

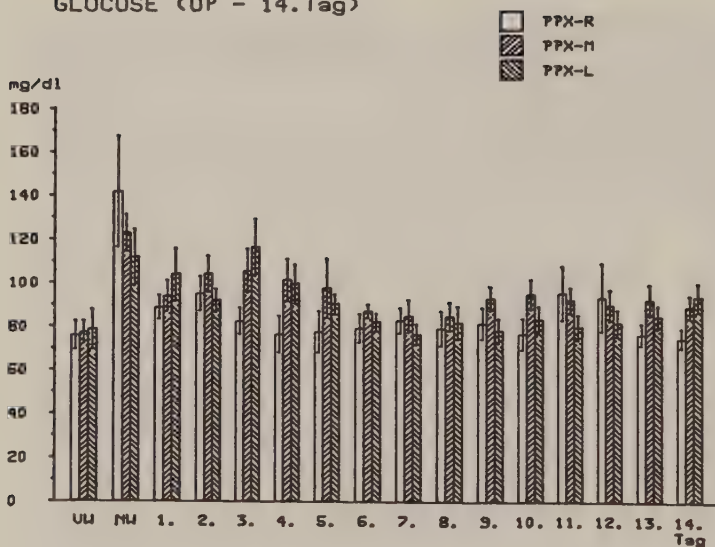
Der im Anschluß an die Operation gemessene Glucosewert (Nachwert) ist bei allen Gruppen gegenüber dem Vorwert leicht erhöht, am höchsten in der Gruppe mit erhaltener Duodenaldrainage (PPx-R) mit 141.8 mg/dl (+/- 25.5).

Schon am ersten postoperativen Tag fällt der Glucosewert dieser Gruppe wieder auf 88.8 mg/dl (+/- 5.7), während die Glucosewerte der Gruppen PPx-M und PPx-L erst am 6. Tag p.op. unter 90 mg/dl absinken.

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind nicht signifikant, alle Hunde bleiben im normoglykämischen Bereich (62).

Abbildung 4 und Tabelle 5

GLUCOSE (OP - 14.Tag)



Gruppe 1: PPx-R n = 5			Gruppe 2: PPx-M n = 6			Gruppe 3: PPx-L n = 6		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM
VW	76.0	6.6		77.3	5.2		78.7	9.2
NW	141.8	25.5		122.8	8.4		111.7	13.1
1.	88.8	5.7		95.3	7.8		103.8	12.0
2.	95.2	8.0		104.2	8.3		92.0	5.3
3.	82.6	6.1		105.5	10.1		116.3	13.1
4.	76.8	8.5		101.5	9.8		99.5	9.0
5.	77.8	9.6		97.7	13.5		90.3	4.6
6.	79.4	6.5		87.2	3.1		82.2	4.0
7.	83.0	5.8		85.0	7.5		76.7	4.8
8.	79.4	7.9		84.8	6.5		82.0	7.5
9.	81.8	7.2		93.2	5.5		78.3	5.6
10.	77.0	7.2		95.2	6.9		83.5	6.3
11.	95.8	12.5		92.5	5.9		80.0	5.8
12.	93.8	15.7		90.2	7.1		82.0	6.2
13.	76.8	5.0		92.5	7.2		84.7	5.4
14.	75.0	4.5		89.3	5.2		93.7	6.5

Tag p.op.

4.3.2. Glucosetoleranztest

Intavenöse Glucosetoleranztests (IVGTT) werden 2, 4 und 12 Wochen postoperationem durchgeführt.

Nach 8 Wochen erfolgt die Kontrolle der endokrinen Pankreasfunktion durch einen oralen Glucosetoleranztest (OGTT).

4.3.2.1. 1. IVGTT

(Abb.5 und Tab.6)

Nach Bolusinjektion von 0.5 g Glucose pro kg Körpergewicht steigt die Serum-Glucose nach einer Minute bei allen Versuchsgruppen auf 300 mg/dl an, während der Maximalwert der Kontrollgruppe nur 255.7 mg/dl (+/- 21.2) beträgt.

Bei dieser Kontrollgruppe mit intaktem Gesamtpankreas sinkt die Glucose innerhalb von 30 Minuten auf 78.3 mg/dl (+/- 6.3).

Bei allen Versuchsgruppen ist der Glucoseabfall dagegen signifikant verzögert ($p = 0.05$).

Bei erhaltener Duodenaldrainage (PPx-R) ist eine Konzentration von 76.6 mg/dl (+/- 4.7) nach 60 Minuten erreicht, bei Sekretableitung in den Magen (PPx-M) sinkt die Serum-Glucose erst nach 90 Minuten auf 90.7 mg/dl (+/- 12.2).

Die größte Verzögerung des Glucoseabbaus zeigt sich bei offener Ductusdrainage (PPx-L). Erst nach 120 Minuten werden 93.7 mg/dl (+/- 5.9) gemessen.
(siehe auch K-Werte 4.3.2.4.)

4.3.2.2. 2. IVGTT

(Abb.6 und Tab.7)

Alle Versuchsgruppen zeigen, bei diesem nach 4 Wochen durchgeführten Glucosebelastungstest, einen signifikant verzögerten Glucoseabfall ($p = 0.05$), verglichen mit der Kontrollgruppe.

Den höchsten Anstieg in der ersten Minute zeigt die PPx-R Gruppe mit 319.8 mg/dl (± 22.7). 60 Minuten nach Glucoseinfusion ist der Blutzucker bis auf 84.0 mg/dl (± 6.8) abgesunken.

Der maximale Glucoseanstieg der Gruppe PPx-M beträgt 292.8 mg/dl (± 36.6).

Nach 60 Minuten ist die Konzentration der Glucose auf 101.5 mg/dl (± 16.5) abgesunken.

Bei der Gruppe PPx-L beträgt der Blutzuckerspiegel zu diesem Zeitpunkt noch 111.6 mg/dl (± 17.0).

Diese Gruppe mit freier Drainage in die Peritonealhöhle braucht, trotz des niedrigsten Maximalwertes (282.6 mg/dl ± 31.9), am längsten, um zu den Ausgangswerten zurückzukehren. (siehe auch K-Werte 4.3.2.4.)

4.3.2.3. 3. IVGTT

(Abb.7 und Tab.8)

Der intravenöse Glucosetoleranztest nach 3 Monaten zeigt eine signifikante Verzögerung des Glucoseabbaus bei allen Versuchsgruppen, verglichen mit der Kontrollgruppe ($p = 0.05$).

Die Maximalwerte der Glucose liegen mit 262.8 mg/dl (± 12.0) bei der Gruppe PPx-M und 257.5 mg/dl (± 13.3) bei der Gruppe PPx-L nur geringfügig über dem Wert der Kontrollgruppe (255.7 mg/dl ± 21.2).

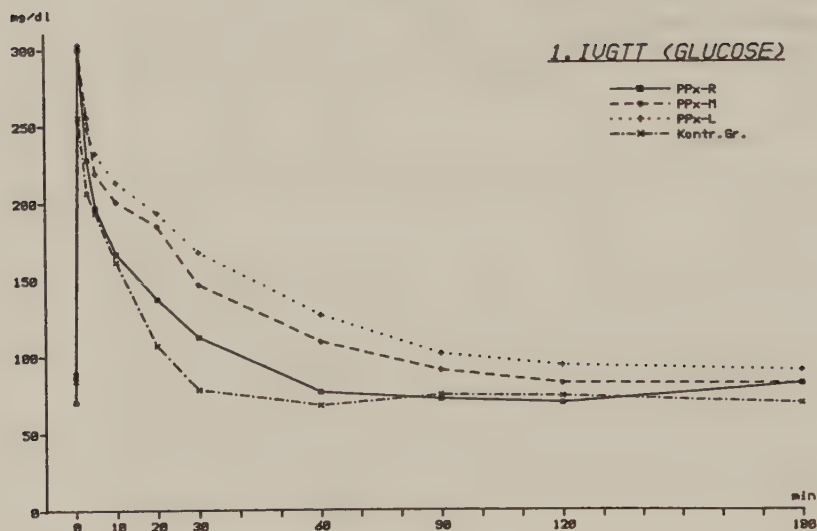
Bei der Gruppe PPx-R steigt die Glucose bis auf 329.8 mg/dl (± 26.5).

Der Glucoseabbau verläuft, abgesehen von der Kontrollgruppe, am raschesten bei der Gruppe PPx-M,

wo nach 60 Minuten eine Konzentration von 88.0 mg/dl (+/- 7.7) gemessen wird.

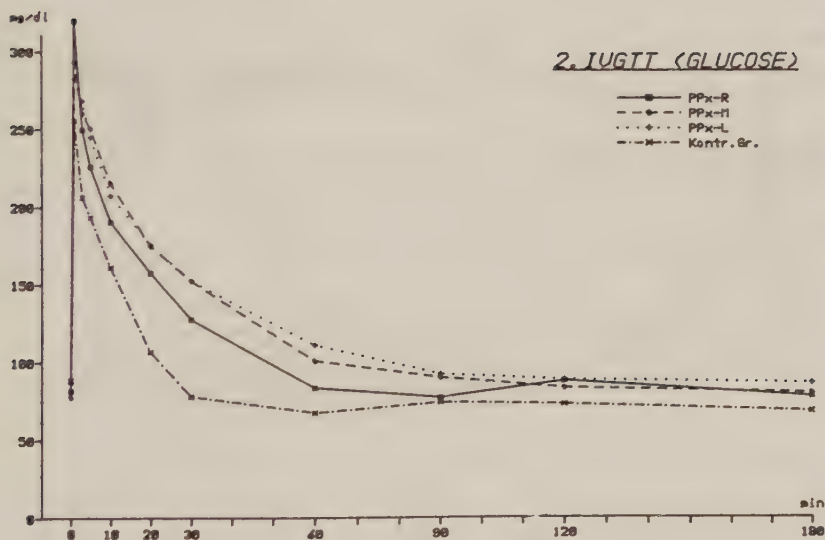
Bei den Gruppen PPx-R und PPx-L liegen die Werte noch nach 90 Minuten darüber (92.8 mg/dl +/- 5.4 bzw. 94.0 mg/dl +/- 7.3).

Abbildung 5 und Tabelle 6



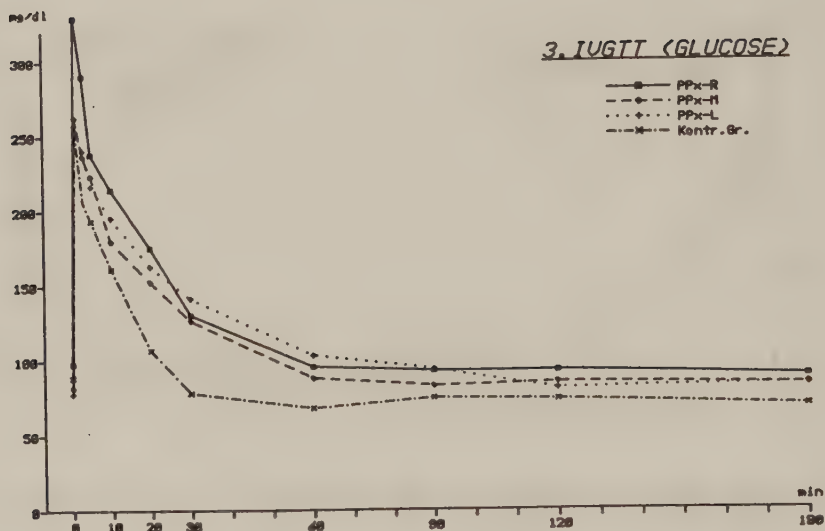
	Gr. 1: PPx-R n = 5			Gr. 2: PPx-M n = 6			Gr. 2: PPx-L n = 6			Gr. 4: Kontr.Gr. n = 6		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM	
0	70.4	7.0		85.7	6.0		83.2	6.5		88.7	8.4	
1	300.4	30.6		300.2	15.2		303.2	19.2		255.7	21.2	
3	228.0	13.4		255.8	4.2		248.3	22.4		206.3	6.0	
5	196.8	5.8		219.0	7.4		232.3	21.6		193.5	7.5	
10	166.6	13.1		200.7	6.1		213.2	19.1		161.3	5.8	
20	137.2	5.3		184.7	10.4		193.3	15.7		106.9	6.6	
30	112.4	6.6		146.5	9.5		167.5	15.9		78.3	6.3	
60	76.6	4.7		109.2	12.4		126.7	9.2		68.0	4.9	
90	72.0	7.2		90.7	12.2		101.3	8.4		74.8	7.2	
120	69.6	7.8		82.2	6.7		93.7	5.9		73.8	5.0	
180	81.8	13.8		81.5	7.6		90.2	5.4		69.0	5.9	
min,												
	K = - 2.92			K = - 2.08			K = - 1.71			K = - 3.93		

Abbildung 6 und Tabelle 7



Gr. 1: PPx-R n = 5			Gr. 2: PPx-H n = 6			Gr. 3: PPx-L n = 5			Gr. 4: Kontr.Gr. n = 6		
$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM	
0	81.8	7.1	77.7	5.2		87.2	3.0		88.7	8.4	
1	319.8	22.7	292.8	36.6		282.6	31.9		255.7	21.2	
3	249.8	16.5	260.3	31.3		268.4	24.6		206.3	6.0	
5	226.0	14.5	250.5	31.4		245.0	27.8		193.5	7.5	
10	190.6	11.2	215.3	27.5		207.6	24.6		161.3	5.8	
20	157.8	10.3	175.3	26.6		176.0	16.8		106.9	6.6	
30	128.0	4.0	152.8	29.9		153.0	14.8		78.3	6.3	
60	84.0	6.8	101.5	16.5		111.6	17.0		68.0	4.9	
90	77.8	7.0	90.7	8.3		93.0	8.6		74.8	7.2	
120	88.8	13.6	84.3	6.0		89.6	5.6		73.8	5.0	
180	78.4	7.9	80.7	5.8		87.2	2.6		69.0	5.9	
min.											
K = - 2.75			K = - 2.34			K = - 2.09			K = - 3.93		

Abbildung 7 und Tabelle 8



	Gr. 1: PPx-R n = 5			Gr. 2: PPx-M n = 6			Gr. 3: PPx-L n = 4			Gr. 4: Kontr.Gr. n = 6		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM	
0	98.0	7.5		81.7	7.3		78.0	6.6		88.7	8.4	
1	329.8	26.5		262.8	12.0		257.5	13.3		255.7	21.2	
3	290.6	23.9		236.8	13.5		240.5	16.9		206.3	6.0	
5	238.0	16.3		223.5	9.8		216.7	15.0		193.5	7.5	
10	211.4	14.2		179.7	6.9		195.5	14.8		161.3	5.8	
20	175.4	15.5		152.5	8.6		163.0	18.9		106.9	6.6	
30	130.4	7.8		126.5	7.6		141.5	13.7		78.3	6.3	
60	95.6	7.1		88.0	7.7		103.2	8.9		68.0	4.9	
90	92.8	5.4		82.8	8.2		94.0	7.3		74.8	7.2	
120	93.0	11.8		85.2	9.3		81.0	6.3		73.8	5.0	
180	89.0	8.3		83.0	5.2		83.7	8.4		69.0	5.9	
min.												
	K = - 2.91			K = - 2.49			K = - 2.04			K = - 3.93		

4.3.2.4. K-Wert

(Abb. 8 und Tab. 9)

Aus den intravenösen Glucosetoleranztests werden K-Werte als qualitatives Maß der endokrinen Funktion errechnet (22, 91).

Es ist dies der prozentuale Glucoseabfall pro Minute (%/min.), kalkuliert vom Maximalwert bei einer Minute bis zum 30-Minuten-Wert (siehe 3.2.7.)

Bei nichtoperierten Hunden mit einem intakten Gesamtpankreas ergibt sich ein K-Wert von $-3.93 (+/- 0.28)$.

Die höchsten K-Werte der Versuchsgruppen finden sich bei linksseitig pankreatektomierten Hunden mit erhaltener Ductusdrainage ins Duodenum (PPx-R), durchgängig bei allen IVGTTs: $-2.92 (+/- 0.32)$, $-2.75 (+/- 0.28)$, $-2.91 (+/- 0.14)$.

Bei rechtsseitiger Pankreatektomie mit Anastomose des Ductus pancreaticus in den Magen (PPx-M) sinken die K-Werte auf $-2.08 (+/- 0.25)$, $-2.34 (+/- 0.31)$ und $-2.49 (+/- 0.18)$.

Zur schlechtesten endokrinen Funktion, ausgedrückt in K-Werten, führt die offene Ductusdrainage in die Peritonealhöhle bei rechtsseitiger Pankreatektomie (PPx-L) mit K-Werten von $-1.71 (+/- 0.08)$, $-2.09 (+/- 0.22)$ und $-2.04 (+/- 0.25)$.

Signifikanz der K-Werte:

Im 1. IVGTT (2 Wochen p.op.) ergibt sich zwischen Gruppe 1 (PPx-R) und Gruppe 2 (PPx-M) eine Signifikanz von 5% ($p = 0.05$), während die Unterschiede zwischen Gruppe 1 (PPx-R) und 3 (PPx-L), Gruppe 2 (PPx-M) und 4 (Kontr.Gr.), sowie Gruppe 3 (PPx-L) und 4 (Kontr. Gr.) hochsignifikant sind ($p = 0.01$).

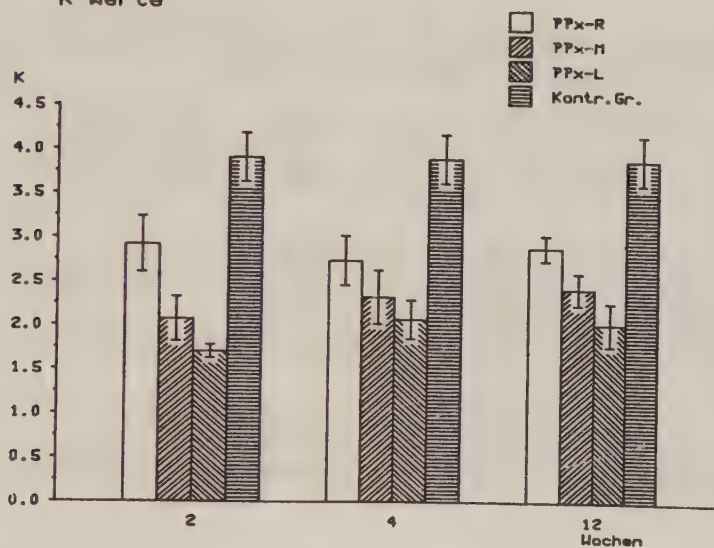
Der 2. IVGTT (4 Wochen p.op.) zeigt einen signifikanten Unterschied ($p = 0.05$) zwischen Gruppe 1 (PPx-R) und Gruppe 4 (Kontr.Gr.). Die Gruppen 2 (PPx-M) und 3 (PPx-L) unterscheiden sich hochsignifikant ($p = 0.01$) von der Kontrollgruppe (Gruppe 4).

Die gleichen Signifikanzen zeigen sich nach 3 Monaten (3. IVGTT):

Gruppe 1 (PPx-R) unterscheidet sich signifikant ($p = 0.05$) von der Kontrollgruppe (Gruppe 4). Die Gruppen 2 (PPx-M) und 3 (PPx-L) zeigen hochsignifikante Unterschiede ($p = 0.01$) gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe 4).

Abbildung 8 und Tabelle 9

K-Werte



	Gr.1: PPx-R			Gr.2: PPx-M			Gr.3: PPx-L			Gr.4: Kontr.Gr.		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM	p	$\bar{m}$	$\pm$ SEM	p	$\bar{m}$	$\pm$ SEM	p	$\bar{m}$	$\pm$ SEM	p
1.IVGTT (2 Wo.)	2.92	0.32	a b	2.08	0.25	e	1.71	0.08	f	3.93	0.28	
2.IVGTT (4 Wo.)	2.75	0.28	c	2.34	0.31	e	2.09	0.22	f	3.93	0.28	
3.IVGTT (12 Wo.)	2.91	0.14	c	2.49	0.18	e	2.04	0.25	f	3.93	0.28	

a = p zw. Gr.1 und Gr.2; c = p zw. Gr.1 und Gr.4; e = p zw. Gr.2 und Gr.4;
b = p zw. Gr.1 und Gr.3; d = p zw. Gr.2 und Gr.3; f = p zw. Gr.3 und Gr.4;

4.3.2.5. OGTT

(Abb. 9 und Tab. 10)

Nach oraler Belastung mit 1.5 g Glucose pro kg Körpergewicht erreicht die Serum-Glucose bei allen 4 Gruppen ihr Maximum innerhalb von 30 Minuten.

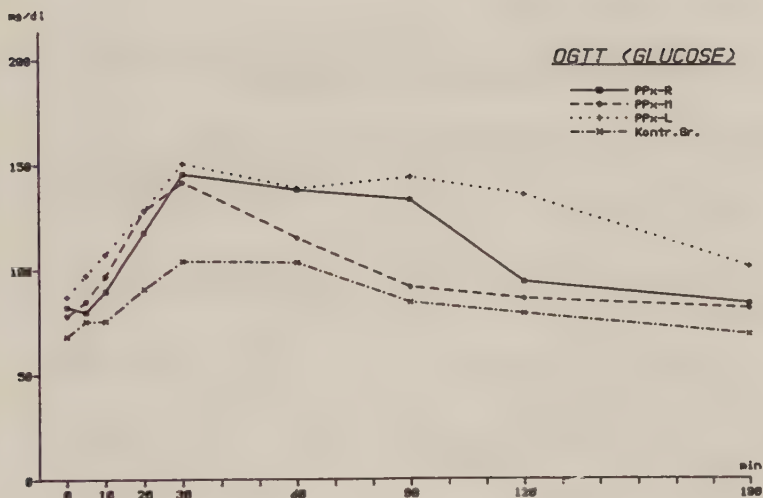
Verglichen mit der Kontrollgruppe (104.3 mg/dl $\pm$ 10.0) liegt die PPx-L Gruppe am höchsten (151.0 mg/dl $\pm$ 14.1), gefolgt von PPx-R (146.0 mg/dl $\pm$ 24.2) und PPx-M (142.0 mg/dl $\pm$ 5.7).

Die Magengruppe (PPx-M) sinkt bis zur 90. Minute auf 92.3 mg/dl ($\pm$ 4.4), während die Gruppe mit verbleibender Duodenaldrainage (PPx-R) erst nach 120 Minuten auf 95.0 mg/dl ($\pm$ 9.2) absinkt.

Allerdings wird in dieser Gruppe auch die höchste individuelle Streubreite beobachtet.

Bei offener Ductusdrainage (PPx-L) wird auch nach 180 Minuten der Ausgangswert nicht wieder erreicht. Das Plateau zwischen Maximalwert und 120. Minute sinkt erst gegen Versuchsende langsam auf 102.2 mg/dl ($\pm$ 13.1) ab.

Abbildung 9 und Tabelle 10



	Gr. 1: PPx-R			Gr. 2: PPx-M			Gr. 3: PPx-L			Gr. 4: Kontr.Gr.		
	n = 5			n = 6			n = 5			n = 6		
	$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM		$\bar{m}$	$\pm$ SEM	
0	82.2	7.5		78.0	5.0		87.2	7.5		68.2	2.8	
5	79.8	4.6		84.8	7.3		97.4	5.4		75.5	3.6	
10	89.8	3.8		97.0	8.3		107.4	5.8		75.7	4.8	
20	118.0	23.9		128.3	9.0		128.6	12.4		91.0	6.7	
30	146.0	24.2		142.0	5.7		151.0	14.1		104.3	10.0	
60	138.8	24.9		115.8	9.9		139.6	12.3		104.0	13.9	
90	134.2	24.8		92.3	4.4		145.2	18.2		85.0	9.5	
120	95.0	9.2		86.8	4.7		136.8	21.7		79.7	4.9	
180	84.4	5.7		82.0	5.6		102.2	13.1		69.5	5.2	
min.												

4.3.2.6. Glucosetoleranz der Gruppe 1: PPx-R (Vergleich der 4 GTTs) (Abb. 10)

Bei dieser Gruppe mit in situ Lobus dexter und erhaltener Duodenaldrainage verändern sich die Belastungskurven mit fortschreitender Versuchsdauer.

Während die Glucosekonzentration 2 Wochen p.op. bis zur 60. Minute nahezu auf den Ausgangswert absinkt (76.7 mg/dl $\pm$ 4.7), liegt der entsprechende Wert nach 4 Wochen bei 84.0 mg/dl ($\pm$ 6.8) und nach 12 Wochen bei 95.6 mg/dl ($\pm$ 7.1).

Diese Unterschiede sind jedoch nicht signifikant, der normoglykämische Bereich ist in allen IVGTTs nach 60 Minuten erreicht.

Der maximale Glucosewert im 3. IVGTT liegt mit 329.8 mg/dl ($\pm$ 26.5) von den Maximalwerten aller Gruppen am höchsten.

Der orale Glucosetoleranztest nach 8 Wochen zeigt, entgegen dem Verhalten der Kontrollgruppe, ein Plateau zwischen 30. und 90. Minute, ehe der Glucosespiegel absinkt.

4.3.2.7. Glucosetoleranz der Gruppe 2: PPx-M (Vergleich der 4 GTTs) (Abb. 11)

Der Abfall des Glucosespiegels verläuft in dieser Gruppe mit erhaltenem linksseitigen Segment und Ductusdrainage in den Magen mit zunehmender Versuchsdauer rascher.

Nach 60 Minuten wird im 3. IVGTT mit 88.0 mg/dl ($\pm$ 7.7) wieder ein normaler Glucosespiegel erreicht, im 2. IVGTT beträgt die Glucosekonzentration in der 60. Minute 101.5 mg/dl ($\pm$ 16.5) und der 60-Minuten-Wert des 1. IVGTT liegt mit 109.2 mg/dl ($\pm$ 12.4) am weitesten vom Ausgangswert entfernt.

Beim oralen Glucosetoleranztest hat die PPx-M Gruppe den der Kontrollgruppe ähnlichsten Kurvenverlauf.

Abbildung 10

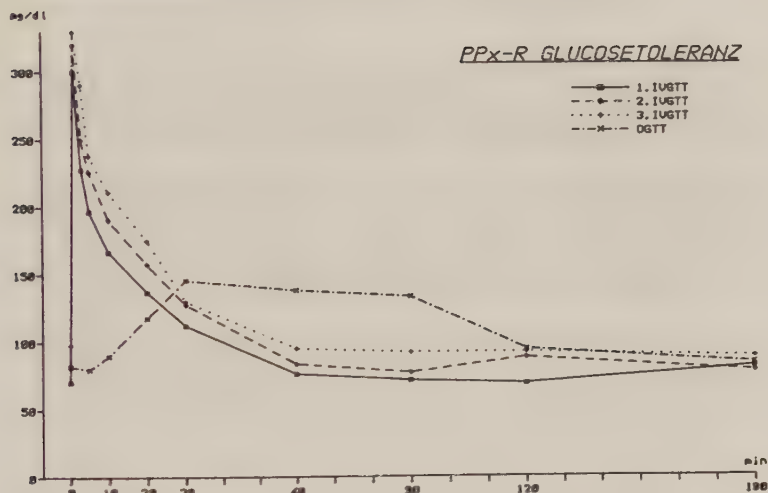
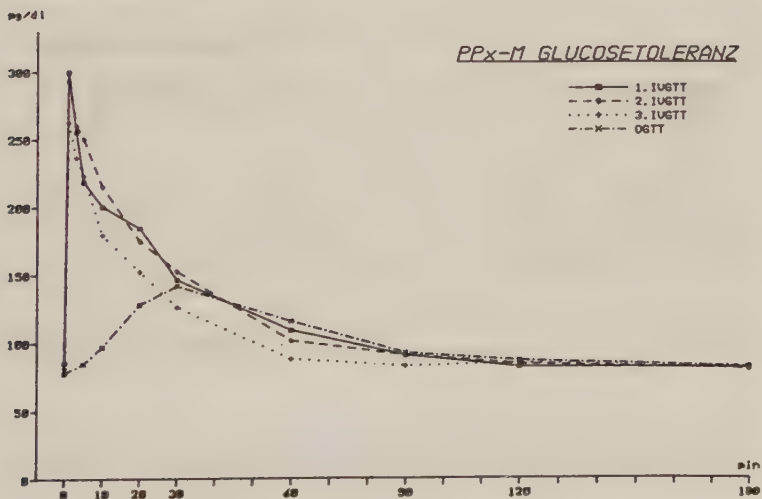


Abbildung 11



4.3.2.8. Glucosetoleranz der Gruppe 3: PPx-L
(Vergleich der 4 GTTs) (Abb.12)

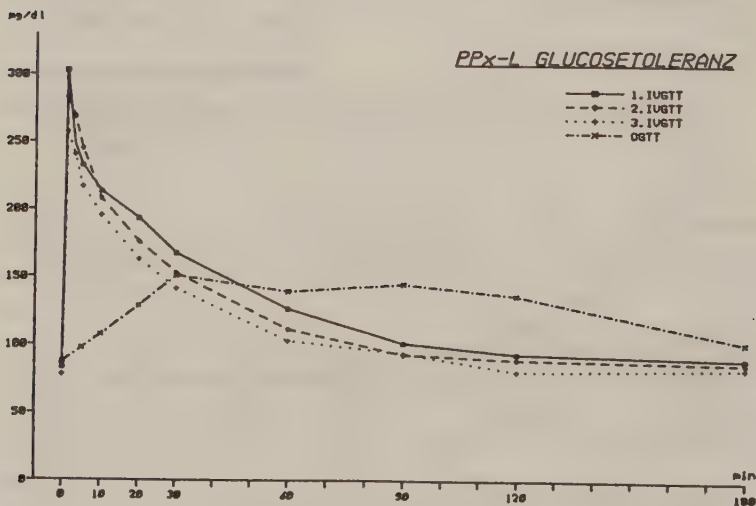
Ähnlich der PPx-M Gruppe fällt auch bei offener Ductusdrainage in die Peritonealhöhle der Glucose-spiegel mit zunehmender Versuchsdauer rascher ab.

Der 60-Minuten-Wert des 1. IVGTT (2 Wochen p.op.) beträgt noch 126.7 mg/dl (± 9.2), beim 2. IVGTT (4 Wochen p.op.) sinkt er auf 111.6 mg/dl (± 17.0) und beim 3. IVGTT (12 Wochen p.op.) liegt die Glucosekonzentration mit 103.2 mg/dl (± 8.9) von den intravenösen Tests am niedrigsten.

Der Glucoseabbau nach oraler Belastung (8 Wochen p.op.) verläuft, im Vergleich zur Kontrollgruppe, extrem verzögert.

Die Glucose nähert sich bis zum 180-Minuten-Wert der Ausgangskonzentration nicht an.

Abbildung 12



4.3.4. Zusammenfassung der endokrinen Funktion

Nach kurzfristigem Anstieg der Glucosespiegel an den ersten postoperativen Tagen kehren die Werte bei allen Versuchsgruppen in den normoglykämischen Bereich zurück, am schnellsten die der Gruppe PPx-R.

Die Blutglucosespiegel dieser Gruppe mit intaktem Lobus dexter und erhaltener Duodenaldrainage kehren auch bei den ersten beiden IVGTTs, 2 und 4 Wochen p.op., innerhalb von 60 Minuten zu den Ausgangswerten zurück, während die Glucosespiegel der Gruppen PPx-M und PPx-L zu diesem Zeitpunkt noch erhöht sind.

Der Glucosespiegel der PPx-M Gruppe mit intaktem linksseitigen Segment und Ductusdrainage in den Magen bleibt in den ersten beiden IVGTTs bis zum 90-Minuten-Wert erhöht.

Im 1. IVGTT sinkt die Serum-Glucose der Gruppe PPx-L mit freier Sekretableitung in die Peritonealhöhle erst nach 120 Minuten unter die 100 mg/dl-Grenze.

4 Wochen p.op., beim 2. IVGTT, ist diese Grenze schon nach 90 Minuten erreicht.

Dieses Ergebnis wird auch durch eine Verbesserung des K-Wertes von -1.71 auf -2.09 bestätigt.

Beim oralen Glucosetoleranztest nach 8 Wochen zeigt die PPx-M Gruppe den der Kontrollgruppe ähnlichsten Verlauf.

Nach 90 Minuten ist die oral zugeführte Glucose weitestgehend abgebaut, während bei der PPx-R Gruppe 120 Minuten vergehen. Die schlechteste Glucoseelimination findet sich in der Gruppe PPx-L, in der die Ausgangswerte bis Testende nicht wieder erreicht werden.

Auch beim 3. IVGTT nach 3 Monaten zeigt die Gruppe PPx-M den raschesten Glucoseabbau, gefolgt von PPx-R und PPx-L.

Daß für die PPx-R Gruppe trotzdem der höchste K-Wert errechnet wird (-2.91), ist durch den hohen Glucoseanstieg nach einer Minute bedingt: die Glucoseeliminationsrate ist in Relation zur Ausgangskonzentration bei 1 Minute dennoch am größten.

4.4. Histologische Ergebnisse

4.4.1. Gruppe 1: PPx-R

Das exokrine Drüsengewebe und die endokrinen Inseln sind in dieser Gruppe bei intakter Duodenaldrainage unverändert.

Sowohl lichtmikroskopisch als auch elektronenmikroskopisch unterscheiden sich die Gewebeproben nicht von der Pankreasstruktur bei Normalhunden.

Die Langerhans'schen Inseln sind kleiner und weniger zahlreich als bei den anderen Versuchsgruppen, da hier, im Gegensatz zu den Gruppen PPx-M und PPx-L, der Lobus dexter in situ verbleibt.

(siehe 2.4.)

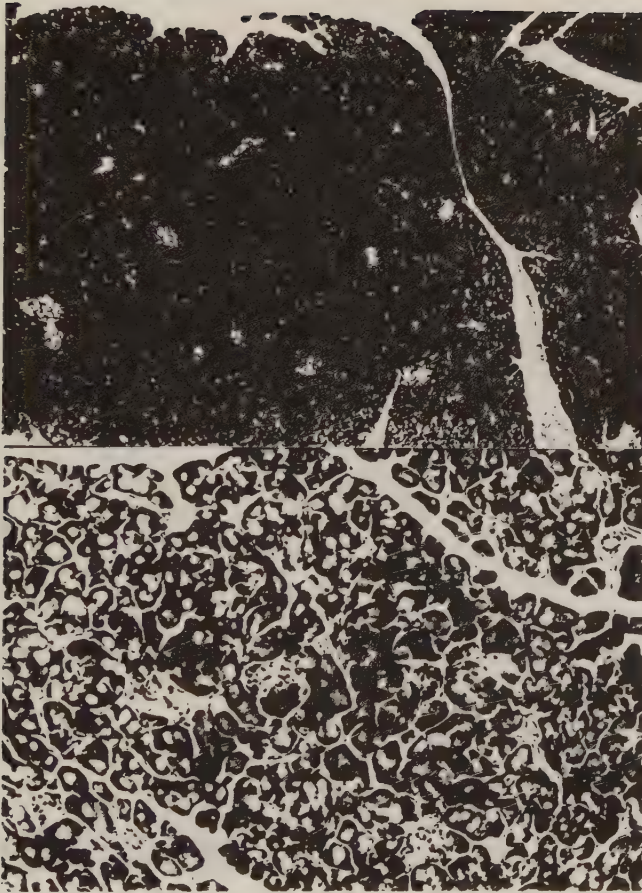


Abb. 13: Gruppe 1: PPx-R
 Normale Pankreashistologie nach 3-monatiger
 Versuchsdauer.
 a. HE - Färbung (20x)
 b. HE - Färbung (50x)



Abb. 14: Gruppe 1: PPx-R
 Normale Beta-Zellen mit reichlich β -Granula
 3 Mon. p.op.. Im unteren Bildrand normale
 exokrine Pankreaszelle.
 Elmi (3150x)

4.4.2. Gruppe 2: PPx-M

4 der 7 Hunde mit Drainage des Ductus pancreaticus in den Magen zeigen histologisch fibrotische Veränderungen in unterschiedlichem Ausmaß.

Am ausgeprägtesten sind die Gewebsumwandlungen im anastomosennahen Bereich: Bindegewebssepten umschließen die verkleinerten Läppchen, die Ductuli sind von einem Bindegewebsaum umschlossen.

Ein Hund, der 10 Tage p.op. unter dem klinischen Bild eines Schockgeschehens verstorben ist, zeigt schon nach dieser kurzen Zeitspanne eine massive Fibrose des gesamten Organs, die das exokrine Gewebe fast völlig ersetzt.

Der Langzeithund dieser Gruppe zeigt nach 5-monatiger Versuchsdauer kaum bindegewebige Zubildungen. Die Drüsenläppchen sind in ihrer Struktur unverändert.

Die Langerhans'schen Inseln sind bei allen Hunden der Gruppe PPx-M von normaler Größe und Struktur.

Elektronenmikroskopisch zeigen die endokrinen Zellen jedoch eine zunehmende Vakuolisierung des Zytoplasmas.

In den exokrinen Acini-Zellen ist das Ergastoplasma dilatiert, der Gehalt an Zymogengranula ist vermindert.

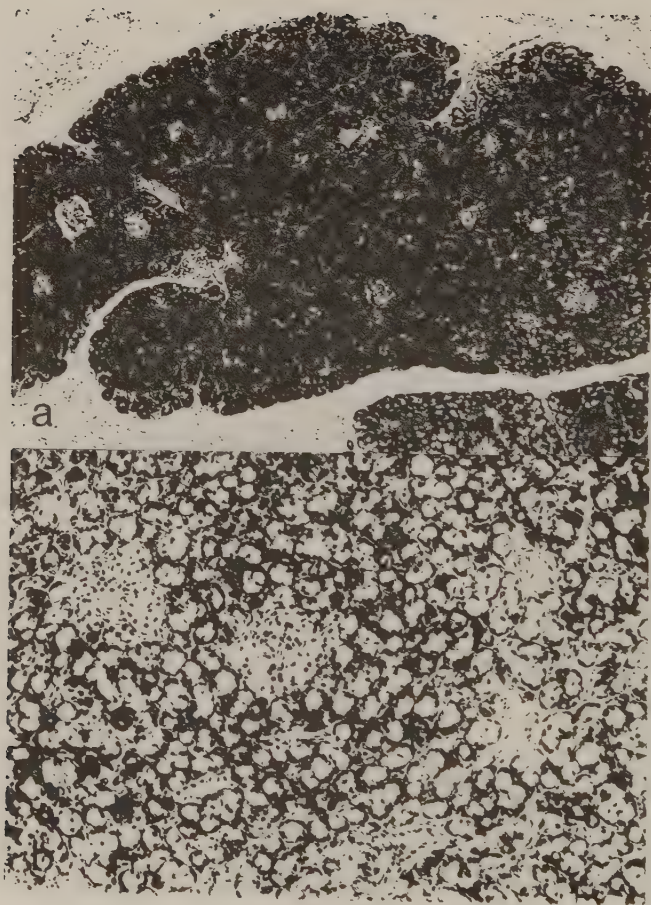


Abb. 15: Gruppe 2: PPx-M
 Geringgradige Bindegewebszubildung um die
 Lobuli (a) nach 3-monatiger Versuchsdauer.
 Acini und Inseln unverändert (b).
 a. HE - Färbung (20x)
 b. HE - Färbung (50x)

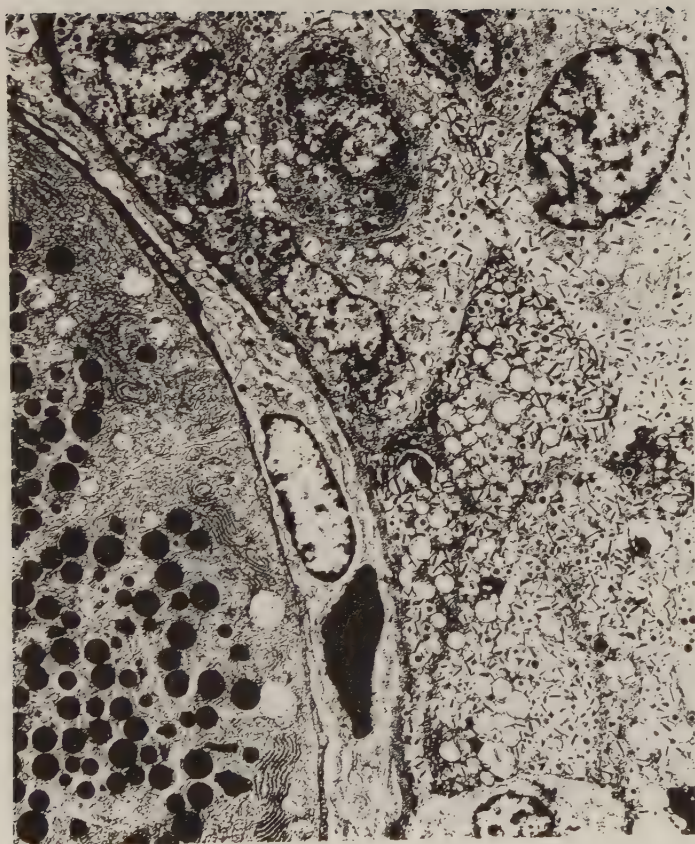


Abb. 16: Gruppe 2: PPx-M
 Normale Langerhans'sche Insel 3 Mon. p.op.,
 mit unveränderter Acinus-Zelle im linken
 Bildrand.
 Elmi (2500x)

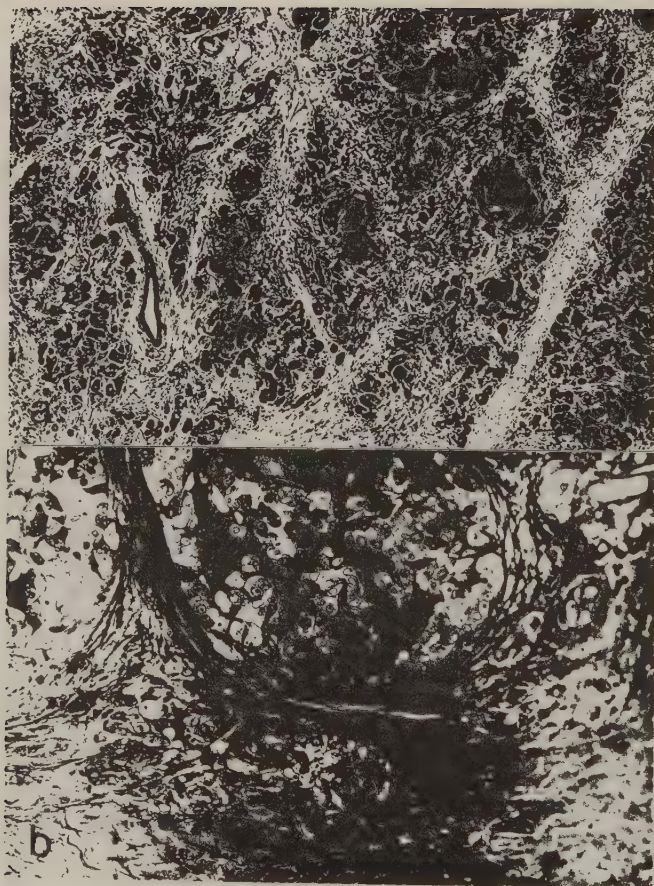


Abb. 17: Gruppe 2: PPx-M
 Massive Bindegewebszubildungen unter
 Verdrängung exokriner Zellstrukturen (a).
 Von Kollagenfasern umschlossene Insel (b).
 a. HE - Färbung (20x)
 b. Azur-II-Färbung (Semidünnschnitt) (75x)

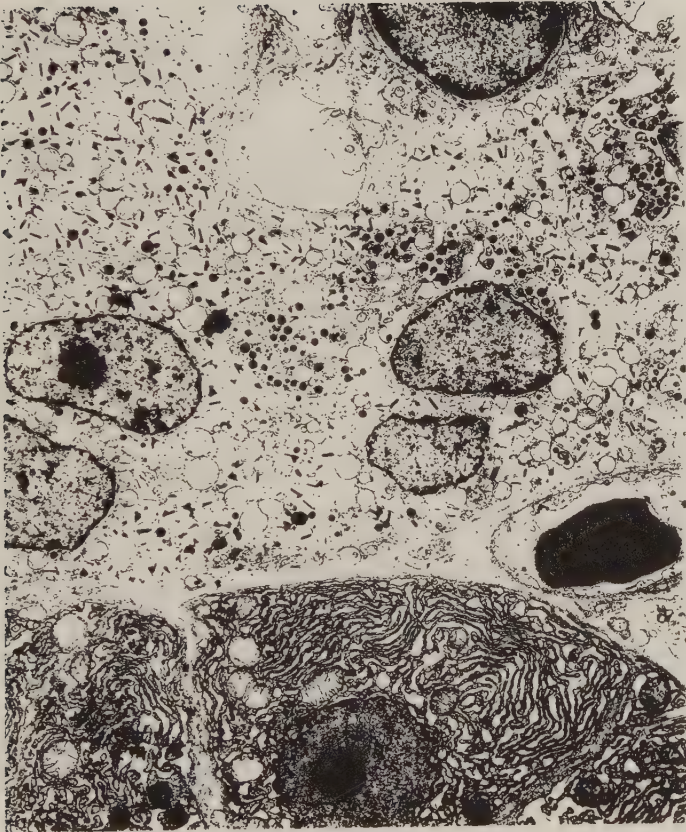


Abb. 18: Gruppe 2: PPx-M
 Vermehrte Vakuolenbildung bei Degranulierung
 der Beta-Zellen 3 Mon. p.op.. Im unteren
 Bildrand Acini-Zellen ohne Zymogen-Granula,
 aufgefächertes Ergastoplasma.
 Elm1 (2500x)

4.4.3. Gruppe 3: PPx-L

Bei freier Sekretableitung in die Peritonealhöhle kommt es zur progressiven Fibrotisierung des exkretorischen Drüsenanteils.

Durch vorzeitige Ausfälle (nur 4 der 8 operierten Hunde überleben den 3-monatigen Versuchszeitraum) kann die Entwicklung der Fibrose mit ihrem Einfluß auf exo- und endokrine Zellstrukturen nach 2 Wochen, 2 Monaten und 3 Monaten dokumentiert werden.

2 Wochen p.op. gleicht das lichtmikroskopische Bild dem der PPx-M Gruppe: Bindegewebssepten sprießen zwischen die Lobuli ein, acinöse Zellverbände werden an manchen Stellen schon durch Kollagenfasern aufgelöst.

Um die Ausführungsgänge des Pankreas bilden sich breite Bindegewebsräume.

Das Ergastoplasma der exokrinen Zellen ist dilatiert, der Gehalt an Zymogenkörnchen ist vermindert.

Während die Langerhans'schen Inseln lichtmikroskopisch unverändert erscheinen, sieht man in transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen vermehrt optisch leere Vakuolen im Zytoplasma der endokrinen Zellen.

Nach 2 Monaten findet man statt der Drüsenläppchen "Bindegewebsläppchen", in die Reste exokrinen Gewebes eingelagert sind.

In diesen acinösen Resten befindet sich das Ergastoplasma, wie auch die anderen zytoplasmatischen Organellen, in Auflösung, Zymogengranula ist nicht mehr vorhanden.

Die Inseln liegen teilweise isoliert im Bindegewebe, teilweise sind sie von exokrinen Resten umgeben. Großteils sind sie von normaler Größe bzw. Zellzahl, teilweise bestehen sie jedoch schon aus Verbänden von wenigen Einzelzellen.

Elektronenmikroskopisch zeigt sich die Destruktion endokriner Zellstrukturen. Die β -Granula der insulinbildenden Zellen wird durch elektronenoptisch leere Vakuolen ersetzt.

Bei den 3-Monatstieren dieser Gruppe ist die exkretorische Drüsenanlage völlig durch diffuse Bindegewebsstränge ersetzt.

Langerhans'sche Inseln sind zwar noch auffindbar, sie bestehen jedoch aus Verbänden von wenigen Einzelzellen, die abgekapselt im Bindegewebe liegen.

Elektronenmikroskopisch zeigen die endokrinen Zellen eine Auflösung der zytoplasmatischen Organellen.

Die Beta-Zellen zeigen eine "ballonierende Degeneration" (25), das Zytoplasma ist schaumartig von Vakuolen ausgefüllt, Kernpyknosen deuten den drohenden Zellzerfall an.



Abb. 19: Gruppe 3: PPx-L

2 Wochen p.op.: Bindegewebssäume um die Ausführungsgänge des Pankreas, mit beginnendem Ersatz exokrinen Gewebes durch Kollagenfasern.

a. HE - Färbung (20x)

b. HE - Färbung (50x)

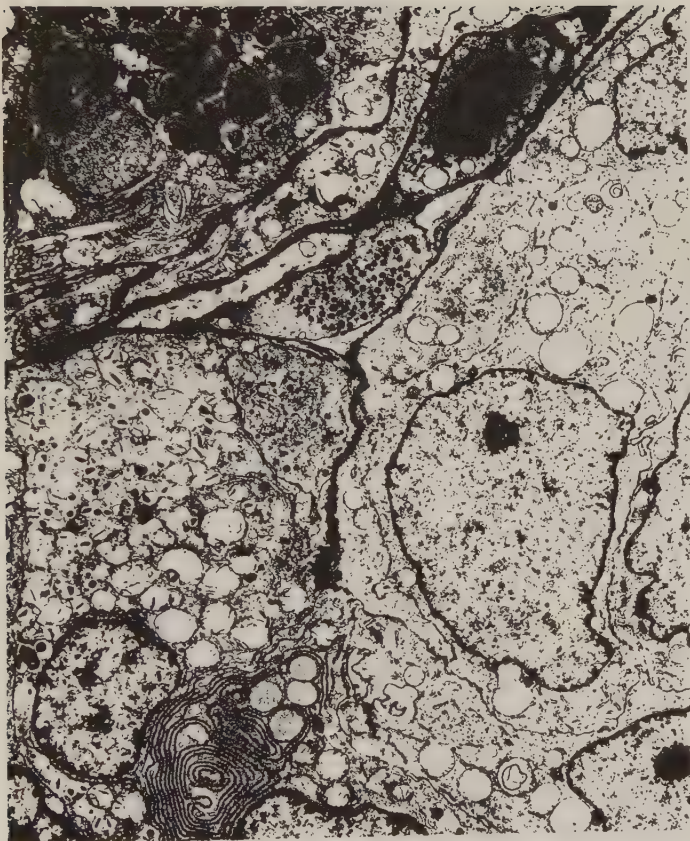


Abb. 20: Gruppe 3: PPx-L
 2 Wochen p.op.: Bildung kleiner Vakuolen
 und beginnende Degranulierung der Beta-Zelle
 links im Bild. Oben links exokrine Zelle mit
 Zymogen-Granula.
 Elmi (3150x)

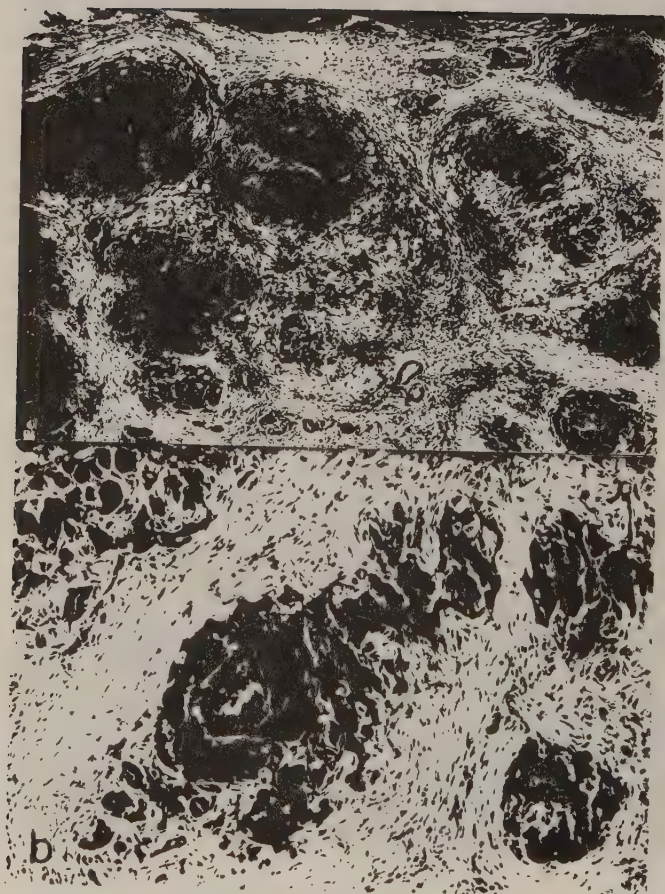


Abb. 21: Gruppe 3: PPx-L
 2 Monate p.op.: Reste exokrinen Gewebes von
 Bindegewebe umschlossen.
 a. HE - Färbung (20x)
 b. HE - Färbung (50x)

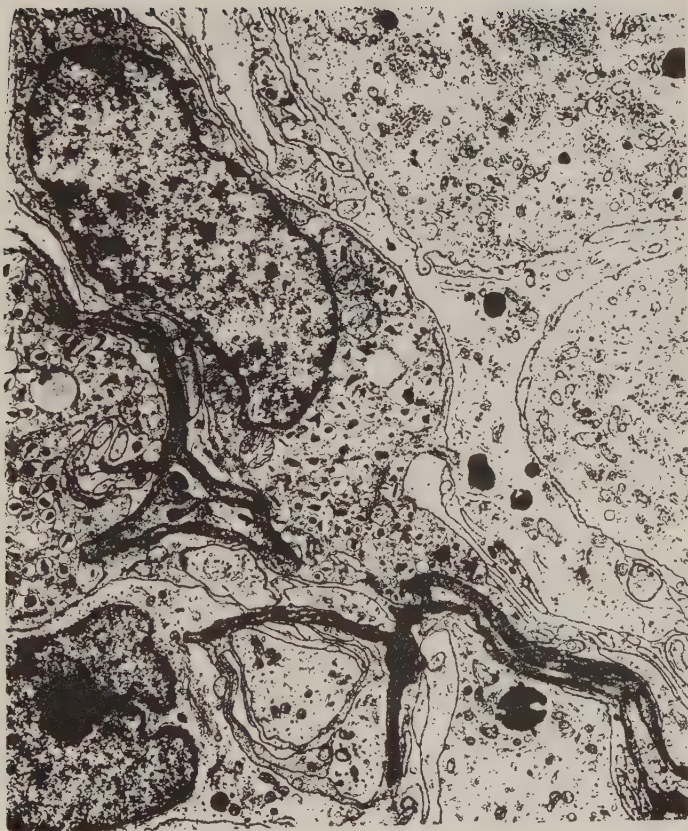


Abb. 22: Gruppe 3: PPx-L
 2 Monate p.op.: Auflösung des Ergastoplasmas
 exokriner Pankreaszellen. Beta-Zellen im
 linken Bildrand.
 Elmi (5000x)

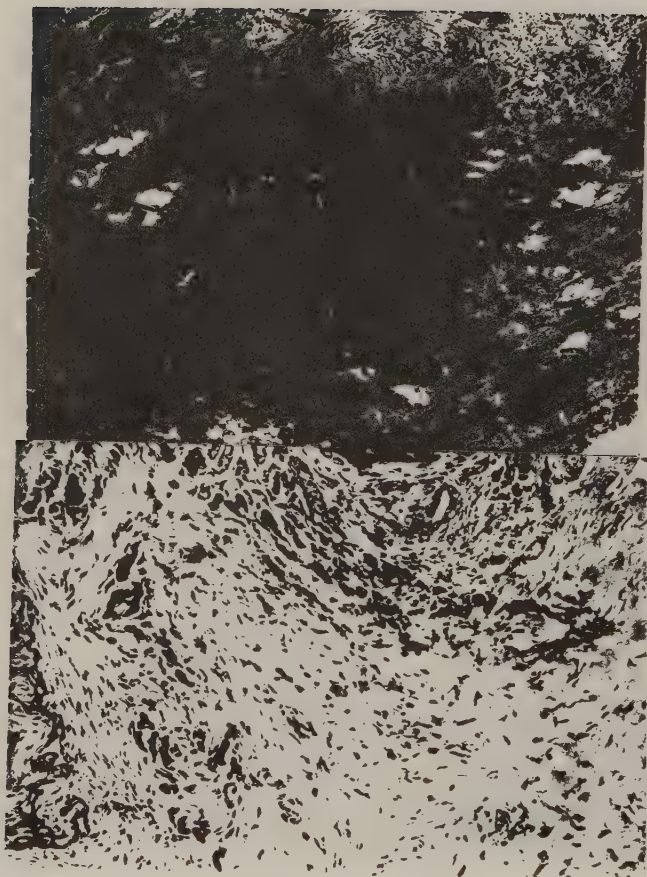


Abb. 23: Gruppe 3: PPx-L
 3 Monate p.op.: Nahezu vollständiger Ersatz
 exokrinen Gewebes durch Bindegewebe.
 a. HE - Färbung (20x)
 b. HE - Färbung (50x)

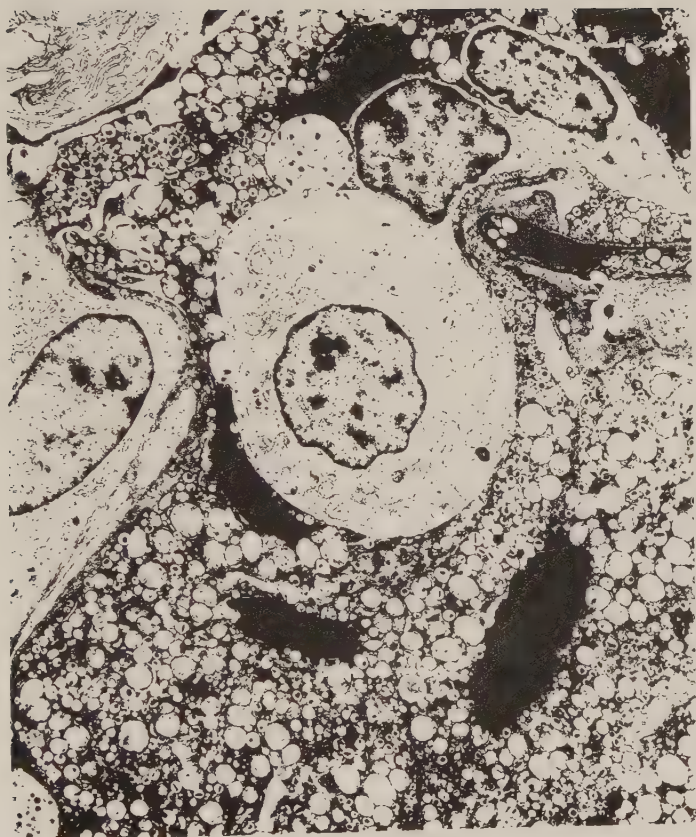


Abb. 24: Gruppe 3: PPx-L
3 Monate p.op.: "Ballonierende Degeneration"
der Beta-Zellen mit Kernpyknosen.
Elmi (2500x)

4.4.4. Zusammenfassung der histologischen Ergebnisse

Bei erhaltener Duodenaldrainage (PPx-R) sind weder licht- noch elektronenmikroskopisch Veränderungen der Gewebs- und Zellstrukturen nachweisbar.

Die Drainage des Ductus pancreaticus in den Magen (PPx-M) führt bei 4 von 7 Hunden zu fibrotischen Zubildungen um die Drüsenläppchen und Ausführungsgänge.

Teilweise werden die Aciniszellen von fibrotischen Strukturen verdrängt, so daß der Zellverband verloren geht.

Elektronenmikroskopisch ist eine Verminderung des Gehalts an Zymogen-Granula festzustellen.

Auch die endokrinen Zellen zeigen eine beginnende Vakuolisierung des Zytoplasmas.

Die weitestgehende Destruktion der Pankreasstruktur zeigt die Gruppe mit freier Sekretableitung in die Peritonealhöhle (PPx-L).

Das exokrine Drüsengewebe wird mit fortschreitender Versuchsdauer zunehmend durch Bindegewebe ersetzt, bis nach 3 Monaten keine intakten Acini-Zellen mehr nachweisbar sind.

In den von Bindegewebe eingekapselten Inseln sind die Zerstörung zytoplasmatischer Strukturen in Form einer "ballonierenden Degeneration" (25) sowie Kernpyknosen sichtbar.

5. Diskussion

Sowohl endokrine als auch exokrine Pankreasfunktion sind am besten bei der Gruppe PPx-R erhalten.

Daß keine Komplikationen von Seiten der exokrinen Drüsenanlage auftreten, ist bei erhaltener Duodenal-drainage nicht anders zu erwarten.

Die zentrale Frage bei dieser Versuchsanordnung ist vielmehr, wie sich die Reduzierung der Inselzellmasse auf die endokrine Funktion des Pankreas auswirkt.

Zwar werden bei der Operation ca. 50% des Pankreas-gewebes in situ belassen - also das Segmentvolumen, das normalerweise transplantiert wird, doch die Inseln des Lobus dexter sind kleiner und weniger zahlreich als im linksseitigen Segment (2), was durch die histologischen Untersuchungen in dieser Arbeit bestätigt werden kann.

Schon die Reduktion der Inselzellmasse allein führt, verglichen mit der Kontrollgruppe, zu einer Einschränkung der endokrinen Pankreasfunktion.

Diese äußert sich in einer verminderten Glucose-eliminationsrate bei oralen und intravenösen Glucose-toleranztests, bei letzteren ausgedrückt in K-Werten.

Die Nüchtern-Blutzuckerwerte bleiben, wie bei den anderen Versuchsgruppen, im Normbereich.

Der Glucoseanstieg unter Belastung ist bei in situ Lobus dexter (PPx-R) höher als bei intaktem Gesamt-pankreas, was ebenfalls durch die Reduktion der Inselmasse zu erklären ist.

Die Auswirkungen einer chirurgischen Reduktion der Inselzellmasse sind auch bei Menschen untersucht worden, die ihr linkseitiges Pankreassegment an einen blutsverwandten Empfänger gespendet haben (21). Auch hier zeigte sich eine Verminderung der Glucose-toleranz und der K-Werte.

Entgegen der Ansicht von Baumgartner und Mitarbeitern (7), daß nur die transplantierte Inselzellmasse einen bedeutenden Einfluß auf die Glucosetoleranz hat, zeigt sich bei den Versuchsanordnungen der Gruppen PPx-M und PPx-L, daß auch die Art der Ductus-

behandlung von entscheidender Bedeutung für die endokrine Pankreasfunktion ist.

Bei Drainage des Ductus pancreaticus in den Magen (PPx-M) verringert sich die Glucosetoleranz nochmals gegenüber der PPx-R Gruppe.

Die beginnende Fibrosierung des exkretorischen Drüsenanteils tangiert auch die Langerhans'schen Inseln.

In den von Kollagenfasern umgebenen Arealen des Pankreas ist neben der Auflösung azinärer Strukturen auch eine zunehmende Veränderung der endokrinen Zellen sichtbar.

Die β -Granula der insulinbildenden Zellen erscheinen in vermehrtem Maß als elektronenoptisch leere Vakuolen, die keine kristallinen Strukturen, also kein Insulin mehr erhalten.

Eine Vergrößerung der Inseln, wie sie von Kyriakides und Mitarbeitern (67) beschrieben wird, kann nicht bestätigt werden.

Im Gegensatz zur Magendrainage fehlen bei Sekretableitung in die Blase (Gruppe 5: Seg PxTx (30)) die fibrotischen Veränderungen des Pankreas völlig.

Wahrscheinlich tritt bei der Drainage des Ductus pancreaticus in den Magen, durch aufliegende Futterbreimassen, ein vorübergehender Sekretstau im Ausführungsgangsystem des Pankreas auf, der die bindegewebigen Umbildungen provoziert.

Die schlechtesten Ergebnisse treten nach offener Ductusdrainage in die Peritonealhöhle (PPx-L) auf.

Die unmittelbar postoperativ beginnende Fibrose des exokrinen Drüsengewebes wird von den klinischen Erscheinungen einer akuten Pankreatitis begleitet, die mit weit über die Norm erhöhten Serum-Amylase- und -Lipasekonzentrationen verbunden ist.

Es treten schwerwiegende Komplikationen während der postoperativen Phase auf.

Nach 2 Wochen schließen sich die Ausführungsgänge des Pankreas, und es entwickeln sich histologische Veränderungen, die denen nach Ductusobliteration gleichen (46).

Es kommt zu einer progressiven Fibrotisierung des exkretorischen Drüsenanteils.

Diese artifiziell herbeigeführte, vollständige

exokrine Insuffizienz führt zur exzessiven Kachexie der Hunde der PPx-L Gruppe, wie sie auch von Abri und Mitarbeitern (1) beschrieben wird.

Der durch permanenten Durchfall entstehende Gewichtsverlust ist auch durch Substitution von Verdauungsenzymen nicht beeinflussbar.

Ansatzweise zeigt sich diese Tendenz auch bei der Gruppe PPx-M, die exokrine Funktion ist aber durch den geringeren Fibrotisierungsgrad noch besser erhalten.

Die Glucosetoleranz und die K-Werte sind bei offener Ductusdrainage (PPx-L) am meisten reduziert.

Idezuki et al. (52) vermuten einen direkten Zusammenhang zwischen den fibrotischen Veränderungen und der Glucosetoleranz: durch die perivaskulären Bindegewebszubildungen wird die Durchblutung des Pankreas vermindert, es gelangt weniger Insulin in den Blutkreislauf.

Entgegen dieser These tritt jedoch keine Verschlechterung der Glucosetoleranz innerhalb des 3-monatigen Versuchszeitraumes ein, wie es vom histologischen Bild her zu erwarten wäre.

3 Monate p.op. zeigen die Beta-Zellen eine "ballonierende Degeneration" (25).

Das Zytoplasma der Beta-Zellen ist von Vakuolen ausgefüllt, die schaumartig das ganze Zytoplasma ausfüllen.

Das exokrine Drüsengewebe ist, bis auf wenige, einzeln auftretende Aciniszellen, völlig durch Bindegewebe ersetzt.

Paradoxerweise hat sich die Glucoseeliminationsrate jedoch gegenüber dem 1. IVGTT verbessert, was auch am K-Wert abgelesen werden kann.

Verschiedene Untersucher (9, 11, 12, 36, 67, 116) erzielten einen störungsfreien Verlauf bei freier Drainage des Pankreassekrets in die Peritonealhöhle von Hunden.

Das Pankreassekret wurde komplikationslos von der Peritonealoberfläche resorbiert, was sich auch in den Untersuchungen von Escher (30) (Gruppe 5: Seg PxTx) bestätigt.

Bei allen obengenannten Untersuchungen handelt es sich um Autotransplantationsmodelle: ein Pankreassegment wird an die Iliacalgefäße transplantiert. Die hohe Komplikationsrate bei gleicher Pankreasgangbehandlung in orthotoper Lage (PPx-L) ist durch die engere räumliche Anordnung erklärbar.

Während bei Transplantation des Segments an die Iliacalgefäße, also in die Beckenregion, die gesamte Peritonealoberfläche zur Resorption der exokrinen Sekrete zur Verfügung steht, könnten die räumlichen Verhältnisse bei orthotoper Lokalisation durch den aufliegenden Magen, und das Duodenum weit mehr eingeengt sein.

Die unphysiologische systemische venöse Drainage der heterotop transplantierten Pankreassegmente (Gruppen 4 und 5 (30)) bringt Vorteile gegenüber portalem venösen Abfluß bei den orthotopen, partiell pankreatektomierten Versuchsgruppen (Gruppe 1, 2 und 3).

Die Glucosetoleranz der Gruppen mit offener Sekretableitung in die Peritonealhöhle (PPx-L und Seg PxTx) ist bei systemischem venösem Abfluß besser erhalten, da die heterotop transplantierte Gruppe die auftretende Fibrose durch Umgehung des Insulin-Extraktionsmechanismus der Leber (55) kompensieren kann.

Dieser Befund deckt sich mit den Ergebnissen von Florack et al. (33) und Baumgartner et al. (19).

Aus der vorliegenden Arbeit lassen sich folgende Erkenntnisse ableiten:

1. Eine intakte morphologische Struktur, auch des exokrinen Drüsengewebes, ist für die Erhaltung der endokrinen Pankreasfunktion wesentlich, wie es in der vorliegenden Arbeit sekundär durch Bestimmung des Blutzuckerspiegels dargestellt wurde.

Die Ableitung der exkretorischen Sekrets in ein Hohlorgan ist deshalb der offenen Drainage in die Peritonealhöhle vorzuziehen.

2. Die alleinige Reduzierung der Inselzellmasse um 50% (PPx-R) bewirkt eine eingeschränkte Glucosetoleranz unter Belastung.

Die Maximierung der transplantierten Inselzellmasse, durch Transplantation des Gesamtpankreas ohne Duodenum, wie es neuerdings von Sutherland und Mitarbeitern (120) propagiert wird, könnte die endokrine Funktion verbessern.

3. Bei systemischer venöser Drainage verbessert sich die Glucosetoleranz gegenüber portaler venöser Drainage, durch Umgehung des Insulin-Extraktions-Mechanismus (55) der Leber.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluß verschiedener exokriner Drainagetechniken auf die Pankreasfunktion und -Morphologie partiell pankreatektomierter Hunde untersucht.

Folgende Ergebnisse wurden erzielt:

Die Versuchsanordnung der Gruppe 1: PPx-R mit in situ Duodenaldrainage zeigte, daß eine intakte morphologische Struktur, auch des exokrinen Drüsengewebes, für eine optimale Langzeitfunktion des Pankreas wesentlich ist.

Die Reduktion der Inselzellmasse um 50%, bei voll funktionsfähigem exokrinen Anteil (PPx-R), setzte den K-Wert dennoch auf - 2.86 gegenüber der Kontrollgruppe (Gruppe 6) mit - 3.93 herab.

Bei offener Drainage des Ductus pancreaticus in die Peritonealhöhle (Gruppe 3: PPx-L) kommt es, im Anschluß an eine postoperativ auftretende Pankreatitis, zum Verschuß des Gangsystems unter Ausbildung einer progressiven Fibrose.

Die daraus resultierende vollständige exokrine Insuffizienz führte, trotz Substitution von Verdauungsenzymen, zur exzessiven Kachexie der Versuchshunde.

Die Auswirkungen der Fibrose blieben nicht auf das Exokrinum beschränkt: Elektronenmikroskopisch war die fortschreitende Destruktion endokriner Zellstrukturen nachweisbar.

Der K-Wert sank auf - 1.95.

Bei Ableitung des Pankreassekrets in den Magen (Gruppe 2: PPx-M) entwickelten sich bei 4/7 Hunden zwar ebenfalls fibrotische Zubildungen in unterschiedlichem Ausmaß, die Anastomose des Ductus pancreaticus in den Magen blieb jedoch bis zuletzt offen, so daß das exokrine Drüsengewebe, zumindest partiell, erhalten blieb.

Der K-Wert verbesserte sich gegenüber offener Ductusdrainage in die Peritonealhöhle (PPx-L) auf - 2.30.

6. Summary

Function and Morphology of the Pancreas of Partial Pancreatectomized Dogs Considering Different Drainage Techniques: Duct Drainage to the Duodenum, to the Stomach or Open Duct into the Peritoneal Cavity

The influence of different drainage techniques on pancreatic function and morphology of partial pancreatectomized dogs was investigated.

The following results were determined:

The experimental model of group 1: PPx-R with in situ duodenal drainage showed, that normal morphological structure, of the exocrine gland-tissue as well, is essential for optimal endocrine long-term function.

The 50% reduction of islet cell mass with normal functioning exocrine part (PPx-R) nevertheless reduces the K-value to - 2.86 compared with - 3.93 of the control group (group 6).

The open duct drainage to the peritoneal cavity (group 3: PPx-L) led, after a postoperative pancreatitis, to the occlusion of the ductal system, developing a progressive fibrosis.

The resulting complete exocrine insufficiency led to an excessive cachexia in spite of substitution of digestive enzymes.

The effects of the fibrosis were not restricted to the exocrine gland: Progressive destruction of endocrine cell structures was detectable in electron microscopic study.

The K-value decreased to - 1.95.

Drainage of pancreatic secretions to the stomach (group 2: PPx-M) led to fibrotic formations of variable extent in 4/7 dogs, but the anastomosis of the pancreatic duct to the stomach remained open till the end, so that the exocrine tissue remained, at least partly, normal.

The K-value improved to - 2.30 compared to the open duct technique (PPx-L).

7. Literaturverzeichnis

1. Abri, O., D. Lorenz, H. Lippert, F. Kühn:
Die allogene segmentale heterotope Pankreas-
transplantation beim Hund unter Berücksichtigung
verschiedener Drainagetechniken.
Zbl Chir 110: 821-834 (1985)
2. Acosta, J.M., J.C. Buceta, J.E. Pons, L.E.P. de
Figari, O.A.M.R. Galli, E.E. Weinschelbaum, J.C
Soloaga:
Distribution and volume of the islets of
Langerhans in the canine pancreas.
Acta Physiol Latinoameric 19: 175-180 (1969)
3. Ballinger, W.F., P.E. Lacy:
Transplantation of intact pancreatic islets in
rats.
Surgery 72: 175-186 (1972)
4. Bandlien, K.O., L.H. Toledo-Pereyra, D.A.
Gordon, G.H. McKenzie, J.A. Cortez:
Renal subcapsular region - privileged site for
islet cell allograft survival.
Surg Forum 35: 372-374 (1984)
5. Banting, F.C., C.H. Best:
The internal secretion of the pancreas.
J Lab Clin Med 7: 251-266 (1922)
6. Bargmann, W.:
Histologie und mikroskopische Anatomie des
Menschen.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1977)
7. Baumgartner, D., D.E.R. Sutherland, J.S.
Najarian:
Studies on segmental pancreatic autotrans-
plantation in dogs.
Transplant Proc 11: 163-171 (1980)
8. Baumgartner, D., D.E.R. Sutherland, J. Heil,
G.K. Kyriakides, J.S. Najarian:
Long-term canine segmental pancreas transplants
with the duct left open, Neoprene-injected duct
and pancreatico-ureterostomie: a comparative
study.
Transplant Proc 13: 812-814 (1981)

9. Baumgartner, D., D.E.R. Sutherland:
Die intraperitoneale Pankreasautotransplantation
beim Hund mit und ohne Okklusion des
Pankreasganges.
Helv chir Acta 49: 159-163 (1982)
10. Baumgartner, D., R. Illig, D.E.R. Sutherland:
Effect of venous drainage to the vena cava and
denervation on endocrine function of pancreatic
segments in dogs.
Transplant Proc 16: 769-772 (1984)
11. Bewick, M.:
Intraperitoneal drainage of pancreatic exocrine
function.
Royal Coll Surg Engl Ann 59: 134 (1976/77)
12. Bewick, M., A.R. Mundy, B. Eaton, F. Watson:
The endocrine function of the heterotopic
pancreatic allotransplant in dogs:
I. Normal and rejection.
II. The immediate post-transplant period.
III. The cause of hyperinsulinemia.
Transplantation 31: 15-25 (1981)
13. Bohman, S.O., H. Wilczek, G. Jaremko, G.
Lundgren:
Recurrence of diabetic nephropathy in human
renal allografts: Preliminary report of a biopsy
study.
Transplant Proc 16: 649-653 (1984)
14. Bottin, J.:
Transplantation du pancreas sur la circulation
carotido jugulaire chez le chien.
Compt rend soc biol 121: 872-874 (1936)
15. Brynager, H., J. Bermark, G. Claes:
The function of the duct ligated pancreatic
allograft.
Eur Surg Res 7: 212-229 (1975)
16. Brynager, H., L.E. Gelin:
Clinical experience in transplantation of the
duct ligated pancreas segment.
Transplant Proc 12 (Suppl): 91-92 (1980)
17. Busnardo, A.C., L.J.A. DiDio, R.T. Tidrick, N.R.
Thomford:
History of the pancreas.
Am J Surg 146: 539-550 (1983)

18. Calne, R.Y.:
Paratopic segmental pancreas grafting: a
technique with portal venous drainage.
Lancet 1: 595-597 (1984)
19. Calne, R.Y., I.G.M. Brons:
Observations on paratopic segmental pancreas
grafting with splenic venous drainage.
Transplant Proc 17: 340-341 (1985)
20. Canadian Transplant Study Group:
Cadaveric renal transplantation in
insulin-dependant diabetes mellitus: experience
in the canadian multicentre trial.
Transplant Proc 16: 621-622 (1984)
21. Chinn, P.L., D.E.R. Sutherland, F.C. Goetz, U.J.
Oliphant, B.A. Elick, J.S. Najarian:
Metabolic effects of hemipancreatectomy in
living-related graft donors.
Transplant Proc 16: 11-17 (1984)
22. Conard, V.:
Mesure de l'assimilation du glucose. Bases
theoretiques et applications clinique.
Acta Gastroent Belg 18: 803-845 (1955)
23. Conolly, J.E., D.C. Martin, T. Steinberg, G.
Gwinup, A.B. Gazzaniga, R.H. Bartlett:
Clinical experience with pancreatico-duodenal
transplantation.
Arch Surg 106: 489-493 (1973)
24. Dahme, E., E. Weiss:
Grundriß der speziellen pathologischen Anatomie
der Haustiere.
Enke-Verlag, Stuttgart (1978)
25. David, H.:
Elektronenmikroskopische Organpathologie.
Verlag Volk und Gesundheit, Berlin (1967)
26. Deckert, T., J.E. Poulson, M. Larse:
Prognosis of diabetics with diabetes onset
before the age of thirtyone. Survival, causes of
death, and complications.
Diabetologia 14: 336-370 (1978)
27. Delezenne, C., L. Hallion, R. Gayet:
Sur le mecanisme de la secretion pancreatique.
Ann physiochim 3: 508-512 (1927)

28. Dubernard, J.M., J. Traeger, P. Neyra, J.L. Touraine, D. Tranchant, N. Blanc-Brunat:
A new method of preparation of segmental grafts for transplantation: Trials in dogs and man.
Surgery 84: 633-639 (1978)
29. Dubernard, J.M., J. Traeger, G. Pozza, E. Bosi, A. Gelet, X. Martin, G. Kamel, H. Betyel, J.L. Touraine, C. Cardozza, F. Da Ponte, D. Cantarovich, S. El Yafi, N. Diab, A. Secchi, A.E. Pontiroli:
Clinical experience with 31 pancreatic allografts in man.
Transplant Proc 15: 1318-1321 (1983)
30. Escher, A.:
Der Einfluß unterschiedlicher Drainagetechniken des Pankreasgangsystems des Hundes auf die Morphologie des Pankreas und die systemische Kohlenhydratstoffwechsellaage nach Transplantation bzw. partieller Ektomie.
Dissertation (1986)
31. Federlin, K.F., R.G. Bretzel:
The contribution of pancreatic transplantation to current concepts of diabetes.
Transplant Proc 16: 583-586 (1984)
32. Finke, E.H., P.E. Lacy, J. Oho:
Use of reflected green light for specific identification of islets in vitro after collagenase isolation.
Diabetes 28: 612-613 (1979)
33. Florack, G., D.E.R. Sutherland, J.P. Squifflet, J. Heil, F. Rabe, J.S. Najarian:
Effect of graft denervation, systemic venous drainage, and reduction of beta cell mass on insulin levels after heterotopic pancreas transplantation in dogs.
Surg Forum 33: 351-353 (1982)
34. Florack, G., D.E.R. Sutherland, J.P. Squiffet, J. Heil, F. Rabe, J.S. Najarian:
Effect of graft denervation, systemic venous drainage, and reduction of beta cell mass on insulin levels after heterotopic pancreas transplantation in dogs.
Surgical Forum 33: 351-353 (1982)

35. Florack, G., D.E.R. Sutherland, M. Cavallini, J.S. Najarian:
Technical aspects of segmental pancreatic autotransplantation in dogs.
Am J Surg 146: 565-574 (1983)
36. Florack, G., D.E.R. Sutherland, R.K. Sibley, J.S. Najarian, J.P. Squifflet:
Combined kidney and segmental pancreas allotransplantation in dogs.
Transplant Proc 17: 374-377 (1985)
37. Gäbel, H., N. Wedel, B. Palmertz, J. Sæve-Sønderbergh, K. Lundholm, H. Brynger:
Pancreatic duct occlusion with ethibloc. An experimental study in juvenile pigs.
Horm Metab Res (Suppl 13): 1-8 (1983)
38. Gayet, R., M. Guillaumie:
La regulation de la secretion interne pancreatique par un processus humoral, demontree par des transplantations du pancreas: Experiences sur des animaux normaux.
Compt rend soc biol 97: 1613-1614 (1927)
39. Gebhardt, Ch., M. Stolte:
Pankreasgang-Okklusion durch Injektion einer schnellhärtenden Aminosäurenlösung.
Langenbecks Arch Chir 346: 149-166 (1978)
40. Gepts, W.:
Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus.
Diabetes 14: 619-633 (1965)
41. Gil-Vernet, J.M., L. Fernandez-Cruz, J. Andreu, D. Figuerola, A. Caralps:
Clinical experience with pancreaticopyelostomy for exocrine drainage and portal venous drainage in pancreas transplantation.
Transplant Proc 17: 342-345 (1985)
42. Gliedmann, M.L., M. Gold, J. Whittaker, H. Rifkin, R. Soberman, S. Freed, V. Tellis, F.J. Veith:
Clinical segmental pancreatic transplantation with ureter-pancreatic duct anastomosis for exocrine drainage.
Surgery 74: 171-180 (1973)

43. Gliedmann, M.L., V.A. Tellis, R. Soberman, H. Rifkin, F.J. Veith:
Long-term effects of pancreatic transplant function in patients with advanced juvenile-onset diabetes.
Diabetes Care 1: 1-9 (1978)
44. Goldner, J.:
A modification of the Masson-trichrom-technique for routine laboratory purpose.
Am J Path 14: 237-243 (1938)
45. Goozen, H.G., F.T. Bosman, R. van Schilfgaarde:
The effect of ductobliteration on histology and endocrine function of the canine pancreas.
Transplantation 38: 13-17 (1984)
46. Goozen, H.G., F.T. Bosman, R. van Schilfgaarde:
An analysis of long-term histologic changes leading to decreased endocrine function after duct obliteration of the canine pancreas.
Transplant Proc 16: 776-777 (1984)
47. Groth, C.G., G. Lundgren, R. Gunnarsson, P. Arned, B. Berg, J. Östman:
Segmental pancreatic transplantation with duct ligature or drainage to a jejunal Roux-en-Y loop in non uremic diabetic patients.
Diabetes 29 (Suppl 1): 3-9 (1980)
48. Groth, C.G., G. Lundgren, H. Wilczek, G. Klintmalm, G. Tyden, R. Gunnarsson, J. Östman:
Segmental pancreatic transplantation with duct ligature or enteric diversion: technical aspects.
Transplant Proc 16: 724-728 (1984)
49. Houssay, B.A., E.A. Molinelli:
La greffe duodeno-pancreatique et son emploi pour deceler les decharges d'adrenaline et de secretine dans le sang.
Compt rend soc biol 97: 1032-1036 (1927)
50. Howell, S.L., P.E. Lacy:
Biochemical and ultrastructural studies of insulin storage granules and their secretion.
In: Subcellular organization and function in endocrine tissues.
Hrsg. H. Keller, K. Lederis.
Harvard University Press, Cambridge (1971)

51. Huber, W., E. Kolb, G.K. Uhlschmid, D. Baumgartner, F. Largiader:
Weiterentwicklung der Pankreas Inseltransplantation.
Res Exp Med 185: 1-12 (1985)
52. Idezuki, Y., F.C. Goetz, R.C. Lillehei:
Late effect of pancreatic duct ligation on beta cell function.
Am J Surg 117: 33-39 (1969)
53. Jacobs, C., F.P. Brunner, H. Bryngen, S. Challah, P. Kramer, N.H. Selwood, A.J. Wing:
The changing scene in the treatment of diabetic patients with terminal uraemia in Europe. In: Keen, H., M. Legrain: Prevention and treatment of diabetic nephropathy.
S.21-31
MTP Press, Lancaster (1983)
54. Jerwell, J., B.O. Dahl, P. Fauchald, G. Sodal, A. Flatmark:
Clinical results of renal transplantation in diabetic patients.
Transplant Proc 16: 599-602 (1984)
55. Kaplan, N., L.L. Madison:
Effects of endogenous insulin secretion on the magnitude of hepatic binding of labeled-insulin during a single transhepatic circulation in human subjects.
Clin Res 7: 248-253 (1959)
56. Keen, H.:
The extent of the problem. In: Diabetes and its late complications. Hrsg. A.G. Cudworth, D. Andreani, H.J. Bodansky, G. Squadrito.
S.149-156.
Libbey, London (1982)
57. Kelly, W.D., R.C. Lillehei, F.K. Merkel, Y. Idezuki, F.C. Goetz:
Allotransplantation of the pancreas and duodenum along with the kidney in diabetic nephropathy.
Surgery 61: 827-837 (1967)
58. Kemp, C.B., M.J. Knight, D.W. Scharp, W.F. Ballinger, P.E. Lacy:
Effect of transplantation site on the results of pancreatic isografts in diabetic rats.
Diabetologia 9: 468-491 (1973)

59. Kern, H.F., D. Grube:
Comparative fine structure and innervation of
pancreatic islets.
Int Congr Endocr Excerpta med (Amst.) Sect III:
224-228 (1973)
60. Kolb, E., R. Ruckert, F. Largiader:
Intraportal and intrasplenic autotransplantation
of pancreatic islets in the dog.
Eur Surg Res 9: 419-426 (1977)
61. Kolb, E., K. Urfer, F. Largiader:
Early rejection of allotransplanted pancreatic
islets in the dog.
Transplant Proc 11: 543-548 (1979)
62. Kraft, W., U.M. Dürr:
Kompendium der klinischen Laboratoriums-
diagnostik bei Hund, Katze, Pferd.
Verlag Schaper, Hannover (1981)
63. Kretschmer, G.J., D.E.R. Sutherland, A.J. Matas,
W.D. Payne, J.S. Najarian:
Autotransplantation of pancreatic fragments to
the portal vein and spleen of totally
pancreatectomized dogs: a comparative
evaluation.
Ann Surg 187: 79-86 (1978)
64. Kretschmer, G.J., D.E.R. Sutherland, A.J. Matas,
J.S. Najarian:
Preliminary experience with allotransplantation
of pancreatic fragments to the spleen of totally
pancreatectomized dogs.
Transplant Proc 11: 537-542 (1979)
65. Kyriakides, G.K., F.Q. Nuttal, J. Miller:
Segmental pancreatic transplantation in pigs.
Surgery 85: 154-158 (1979)
66. Kyriakides, G.K., D.E.R. Sutherland, L. Olson,
J. Miller, J.S. Najarian:
Segmental pancreatic transplantation in dogs.
Transplant Proc 11: 530-532 (1979)
67. Kyriakides, G.K., A. Rabinovitch, O. Minitz, O.
Olson, F.T. Rapaport, J. Miller:
Long term study of vascularized free-draining
intraperitoneal pancreatic segmental allografts
in beagle dogs.
J Clin Invest 67: 292-303 (1981)

68. Lacy, P.E.:
Electron microscopic identification of different cell types in the islets of Langerhans.
Anat Rec 128: 255-261 (1957)
69. Lacy, P.E., M. Kostianovsky:
Method for the isolation of intact islets of Langerhans from the rat pancreas.
Diabetes 16: 35-39 (1967)
70. Ladewig, P., F. Dessau:
Ergebnisse mit einer neuen Bindegewebsfärbung.
Z Wiss Mikr 55: 211-217 (1938)
71. Land, W., W.D. Illner, D. Abendroth, R. Landgraf:
Experience with 13 segmental pancreas transplants in cyclosporine-treated diabetic patients using ethibloc for duct obliteration (Surgical aspects).
Transplant Proc 16: 695-703 (1984)
72. Lange, R.H.:
Histochemistry of the islets of Langerhans. In: Handbuch der Histochemie (Bd 8). Hrsg. W. Graumann, K. Neumann.
Fischer Verlag, Stuttgart (1973)
73. Largiader, F., G.W. Lyons, F. Hidalgo, R.H. Dietzman, R.C. Lillehei:
Orthotopic allotransplantation of the pancreas.
Ann Surg 113: 70-75 (1967)
74. Largiader, F., H. Rosenmund, A. Jakob:
Das Verhalten der Serum-Amylase bei normalen, pankreatektomierten und pankreastretransplantierten Hunden.
Schweiz Med Wschr 9: 323-327 (1968)
75. Largiader, F.:
Farewell to pancreatic organ transplantation?
Eur Surg Res 9: 399-402 (1977)
76. Largiader, F.:
Pankreastretransplantation. In: Transplantationschirurgie. Hrsg. R. Pichlmayr.
Springer Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1981)

77. Lillehei, R.C., R.L. Simmons, J.S. Najarian, R. Weil, H. Uchida, J.O. Ruiz, C.M. Kjellstrand, F.C. Goetz:
Pancreatico-duodenal allotransplantation: experimental and clinical experience.
Ann Surg 172: 405-436 (1970)
78. Little, J.M., C. Lauer, J. Hogg:
Pancreatic duct obstruction with an agrylate glue: a new method for producing pancreatic exocrine atrophy.
Surgery 81: 234-249 (1977)
79. Lundbaek, K.:
Intravenous glucose tolerance as a tool of definition and diagnosis of diabetes mellitus.
Brit Med J 2: 1507-1513 (1962)
80. Macdonald, A.S., J.C. McKinnon, D.A. Malatajalian:
Pancreatic autotransplantation: duct drainage to bladder, stomach, compared to duct ligation or free drainage into the peritoneal cavity.
Transplant Proc 15: 705-707 (1982)
81. Markowitz, J.:
Experimental surgery of the pancreas. In: Experimental Surgery. Hrsg. J. Markowitz, J. Archibald, H.G. Downie.
S.342-362
Williams & Wilkins, Baltimore (1959)
82. Mauer, S.M., J. Barbosa, R.L. Verhier, C.M. Kjellstrand, T.J. Budelmeier, R.L. Simmons, J.S. Najarian, F.C. Goetz:
Development of diabetic vascular lesions in normal kidneys transplanted into patients with diabetes mellitus.
N Engl J Med 295: 916-929 (1976)
83. McMaster, P.:
What to expect from pancreas transplantation.
Transplant Proc 16: 587-592 (1984)
84. McMaster, P., J. Michael, D. Adu, O.M. Gibby, T. Vlassis, J.H. Turney:
Combined kidney and pancreas grafting - is it really safe or does it jeopardize the kidney?
Transplant Proc 16: 704-706 (1984)

85. Mering, J. von, O. Minkowski:
Diabetes Mellitus nach Pankreasextirpation.
Arch Exp Path Pharmacol 26: 371-387 (1890)
86. Metzgar, R.S.:
Pancreas-specific alloantigens.
Transplant Proc 12 (Suppl1): 123-128 (1980)
87. Michael, J., J.H. Turney, P. McMaster, D. Adu,
O.M. Gibby:
Combined renal and segmental pancreas
transplantation as part of an integrated program
for the treatment of diabetic renal failure.
Transplant Proc 16: 675-676 (1984)
88. Minkowski, O:
Weitere Mitteilungen über den diabetes Mellitus
nach Extirpation des Pankreas.
Berl klin Wschr 29: 90-94 (1892)
89. Mircovitch, V., M. Campiche:
Successful intrasplenic autotransplantation of
pancreatic tissue in totally pancreatectomized
dogs.
Transplantation 21: 265-269 (1976)
90. Mirkovitch, V., M. Campiche:
Intrasplenic autotransplantation of canine
pancreatic tissue: maintenance of normoglykemia
after total pancreatectomy.
Eur Surg Res 9: 173-190 (1977)
91. Moorhouse, J.A., G.R. Grahame, N.J. Rosen:
Relationship between glucose tolerance and the
fasting blood glucose level in healthy and
diabetic subjects.
J Clin Endocrinol 24: 145-159 (1964)
92. Moskalewski, S.:
Isolation and culture of the islets of
Langerhans of the guinea pig.
Gen Comp Endocrinol 5: 342-353 (1965)
93. Motoki, Y., M. Momden, M. Gotoh:
The difference in endocrine function in right
and left segmental pancreas autografts in dogs.
Transplantation 37: 626-627 (1984)

94. Najarian, J.S., D.E.R. Sutherland, A. Matas, F.C. Goetz:
Human islet autotransplantation following pancreatectomy.
Transplant Proc 11: 336-340 (1979)
95. Najarian, J.S., D.E.R. Sutherland, R.L. Simmons, R.J. Howard, C.M. Kjellstrand, R.C. Ramsay, F.C. Goetz, D.S. Fryd, B.G. Sommer:
Ten year experience with renal transplantation in juvenile onset diabetics.
Ann Surg 190: 487-500 (1979)
96. Najarian, J.S., D.E.R. Sutherland:
Biological basis for organ transplantation in diabetes.
Transplant Proc 16: 573-576 (1984)
97. Nickel, R., A. Schummer, E. Seiferle:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Bd.III: Kreislaufsystem, Haut und Hautorgane.
Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg (1976)
98. Nickel, R., A. Schummer, E. Seiferle:
Lehrbuch der Anatomie der Haustiere. Bd.II: Eingeweide.
Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg (1979)
99. Papachristou, D.N., N. Agnanti, J.G. Fortner:
Duct-ligated versus duct-obiterated canine pancreatic autografts: early postoperative results.
Transplant Proc 11: 522-526 (1979)
100. Plonait, H.:
Labordiagnostik für die tierärztliche Praxis.
Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg (1980)
101. Rausis, C., A. Choudhury, Y. Ogata:
Influence of pancreatic duct anastomosis on function of autotransplanted canine pancreatic segments.
J Surg Res 10: 551-557 (1970)
102. Reemtsma, K., J.F. Lukas, R.E. Rogers, F.E. Schmidt, F.H. Davis:
Islet cell function of the transplanted canine pancreas.
Ann Surg 158: 645-653 (1963)

103. Rhodin, J.A.G.:
Histology, a text and atlas.
Oxford University Press, New York-London-Toronto
(1974)
104. Romeis, B.:
Mikroskopische Technik.
Oldenbourg Verlag, München-Wien (1968)
105. Sajonski, H., V. Schulz:
Die Innervation der Langerhans'schen Inseln des
Sumpfbibbers unter besonderer Berücksichtigung
der neuroinsulären Komplexe.
Mh Vet-Med 20: 412-417 (1965)
106. Satake, K., R. Nowygrod, S. Oluwole, G.J. Todd,
M.A. Hardy, K. Reemtsma:
Free duct pancreatic transplantation in rats.
Surg Forum 30: 308-309 (1979)
107. Scheunert, A., A. Trautmann:
Lehrbuch der Veterinär-Physiologie.
Verlag Paul Parey, Berlin-Hamburg (1976)
108. Schilfgaarde, R. van, H.G. Goozen, E.H.
Overbosch, J.L. Terpstra:
Arterial blood supply of the left lobe of the
canine pancreas. I. Anatomic variations relevant
to segmental transplantation.
Surgery 93: 545-548 (1983)
109. Schimmel, G., W. Vogell:
Methodensammlung der Elektronenmikroskopie.
Wiss Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1980)
110. Sollinger, H.W., K. Cook, D. Kamps, N.R. Glass,
F.O. Belzer:
Clinical and experimental experience with
pancreaticocystotomy for exocrine pancreatic
drainage in pancreas transplantation.
Transplant Proc 16: 749-751 (1984)
111. Sollinger, H.W., M. Kalayoglu, R.M. Hoffman,
F.O. Belzer:
Results of segmental and pancreaticosplenic
transplantation with pancreaticocystotomy.
Transplant Proc 17: 360-362 (1985)

112. Spooner, B.S., B.T. Walther, W.J. Rutter:
the development of the dorsal and ventral
mammalian pancreas in vivo and in vitro.
J Cell Biol 47: 235-246 (1970)
113. Steuer, I.:
Immunhistologische Untersuchungen zur Funktions-
fähigkeit der endokrinen Pankreaszellen im
Vergleich zu Insulin- und Glucagonwerten im
Serum.
Dissertation (1986)
114. Sutherland, D.E.R., M.W. Steffes, S.M. Mauer,
J.S. Najarian:
Isolation of human and porcine islets of
Langerhans and islet transplantation in pigs.
J Surg Res 16: 102-111 (1974)
115. Sutherland, D.E.R., F.C. Goetz, J.S. Najarian:
Intraperitoneal transplantation of immediately
vascularized segmental pancreatic grafts without
duct ligation. A clinical Trial.
Transplantation 28: 485-491 (1979)
116. Sutherland, D.E.R., D. Baumgartner, J.S.
Najarian:
Free intraperitoneal drainage of segmental
pancreas grafts: clinical and experimental
observations on technical aspects.
Transplant Proc 12 (Suppl 2): 26-32 (1980)
117. Sutherland, D.E.R., A.J. Matas, F.C. Goetz, J.S.
Najarian:
Transplantation of dispersed pancreatic islet
tissue in humans.
Diabetes 29 (Suppl 1): 31-44 (1980)
118. Sutherland, D.E.R.:
Pancreas and islet transplantation. I.
Experimental studies.
Diabetologia 20: 161-185 (1981)
119. Sutherland, D.E.R., C.E. Morrow, D.S. Fryd, R.
Ferguson, R.L. Simmons, J.S. Najarian:
Improved patient and primary renal allograft
survival in uremic diabetic recipients.
Transplantation 34: 319-325 (1982)

120. Sutherland, D.E.R., P.L. Chinn, B.A. Elick, J.S. Najarian:
Maximisation of islet mass in pancreas grafts by near total or total whole organ excision without the duodenum from cadaver donors.
Transplant Proc 16: 115-119 (1984)
121. Sutherland, D.E.R., F.C. Goetz, P.L. Chinn, B.A. Elick, J.S. Najarian:
Pancreas transplantation. In: The pediatric clinics of north america Vol.31 (3), S.735-750, Symposium on juvenile diabetes.
W.B. Saunders Company, Philadelphia (1984)
122. Sutherland, D.E.R., D.S. Fryd, M. Strand, N. Ascher, R.L. Simmons, J.S. Najarian:
Results of renal transplantation in diabetics at the university of Minnesota, including a comparison of outcome in diabetic and non-diabetic recipients randomized to cyclosporine versus azathioprine for immunosuppression.
Transplant Proc 16: 629-632 (1984)
123. Sutherland, D.E.R.:
Selected issues of importance in clinical pancreas transplantation.
Transplant Proc 16: 661-670 (1984)
124. Sutherland, D.E.R., P.L. Chinn, F.C. Goetz, B.A. Elick, J.S. Najarian:
Minnesota experience with 81 pancreas transplants since 1978.
Transplant Proc 16: 695-703 (1984)
125. Sutherland, D.E.R., D. Kendall:
Clinical pancreas and islet transplantation registry report.
Transplant Proc 17: 307-311 (1985)
126. Tchobroutsky, G.:
Relation of diabetic control to development of microvascular complications.
Diabetologia 15: 143-152 (1978)
127. Toledo-Pereyra, L.H., J. Castellanos:
Role of pancreatic duct ligation for segmental pancreas autotransplantation.
Transplantation 28: 469-475 (1979)

128. Traeger, J., J.M. Dubernard, E. Bosi, P.M. Piatti, A. Gelet, S. El Yafi, H. Beutel, A. Secchi, J.L. Touraine, G. Pozza:
Patient selection and risk factors in the organ transplantation in diabetics: experience with kidney and pancreas.
Transplant Proc 16: 577-582 (1984)
129. Unger, R.H., E. Aguilar-Parada, W.A. Müller, A.M. Eisentraut:
Studies of pancreatic Alpha cell function in normal and diabetic subjects.
J Clin Invest 49: 837-848 (1970)
130. Unger, R.H.:
Meticulous control of diabetes: benefits, risks and precautions.
Diabetes 31: 479-483 (1982)
131. Vaandrager, G.J., F.J. Veenhof:
The incidence of insulin-dependant diabetes mellitus (0-19 years) in the Netherlands.
Neth J Med 25: 285-286 (1982)
132. White, D.C., D.E.R. Sutherland, J.S. Najarian:
Endocrine function and histology of the canine pancreas after exocrine ablation by ductal injection of silicone rubber adhesive.
J Surg Res 31: 371-374 (1981)
133. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus:
Technical report series 646.
WHO, Geneva (1980)
134. Wilczek, H., R. Gunnarsson, G. Lundgren, L. Öst:
Improved results of renal transplantation in diabetic nephropathy.
Transplant Proc 16: 623-627 (1984)

8. Abkürzungstabelle

Amyl.	- Serum-Amylase
AP	- Alkalische Phosphatase
Glc.	- Glucose
Glucag.	- Glucagon
GOT	- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	- Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hst.	- Harnstoff
Ins.	- Insulin
IVGTT	- intravenöser Glucosetoleranztest
KGW	- Körpergewicht
Kreat.	- Kreatinin
Lip.	- Lipase
NW	- Nachwert
OGTT	- oraler Glucosetoleranztest
p	- Signifikanz
PPx	- partielle Pankreatektomie
PPx-L	- Partielle Pankreatektomie des rechtsseitigen Segments. Linksseitiges Pankreassegment in situ mit offener Ductusdrainage in die Peritonealhöhle.
PPx-M	- Partielle Pankreatektomie des rechtsseitigen Segments. Linksseitiges Pankreassegment in situ mit Ductusdrainage in den Magen.
PPx-R	- Partielle Pankreatektomie des linksseitigen Segments. Rechtsseitiges Pankreassegment in situ mit verbleibender Ductusdrainage ins Duodenum.
SD	- Standardabweichung
Seg. PxTx	- segmentale Pankreastreansplantation
SEM	- Standardfehler
VW	- Vorwert
$\bar{x}$	- arithmetisches Mittel

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. E. Dahme, Vorstand des Institutes für Allgemeine Pathologie und Neuropathologie, daß er die Verantwortung für diese Dissertation übernommen hat. Er erstellte die transmissionselektronenmikroskopischen Aufnahmen und half bei der Auswertung des histologischen Teils dieser Arbeit. Er trug durch seine bereitwillige und immer freundliche Unterstützung zum Gelingen des Themas bei.

Des weiteren gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. G. Blümel für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und der Labormittel sowie für seine verständnisvolle und freundliche Unterstützung.

Herr Prof. Dr. W. Porth stellte den Arbeitsplatz für die Durchführung der Versuche zur Verfügung. Ihm und seinen Mitarbeiter Dr. Richter, danke ich für die entgegenkommende und freundliche Unterstützung.

Herrn Dr. G. Florack danke ich für die Anregung des Themas, für die stets gewährte fachliche Beratung und die entgegenkommende und freundliche Unterstützung. Gleichzeitig danke ich ihm und Dr. R. Ascherl für die Durchführung der Operationen.

Schließlich möchte ich Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. habil. W. Erhardt für die Überlassung des Themas, seine wissenschaftlichen Anleitungen und seine uneigennützig, immer freundliche Unterstützung bei der Durchführung der vorliegenden Arbeit vielmals danken.

Den Tierpflegern des Pharmakologischen Institutes und des Institutes für Experimentelle Chirurgie, wie auch den OP-Schwestern, die mich bei dieser Arbeit geduldig und freundlich unterstützten, möchte ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen.

Lebenslauf

Name: Karin Meier

Geburtsdatum: 28.12.1955

Geburtsort: Laufen / Obb.

Eltern: Johann Lorenz Meier, verst. 1979
Betty Meier, geb. Hopp

Schul Ausbildung: 1962-1966 Volksschule in München
1966-1970 Sophie-Scholl-Gymnasium in München
1970-1975 Bertolt-Brecht-Gymnasium in München

Berufsausbildung: 1975-1977 Studium der Anglistik und
Polit. Wissenschaften an
der LMU München
1978-1979 Studium der Veterinärmedizin
an der FU Berlin
1979-1984 Studium der Tiermedizin an
der LMU München
März 1984 Abschluß der Tierärztlichen
Prüfung
April 1984 Approbation

